

UNIVERSITÉ DE PARIS
FACULTÉ DE PHARMACIE

Année 1920-1921

N° 12

SUR LA RECHERCHE
de
L'ARSENIC
disséminé
DANS LES MÉDICAMENTS CHIMIQUES

THÈSE

pour l'obtention du Diplôme de Docteur de l'Université de Paris
(Pharmacie)

présentée et soutenue le 11 Juillet 1921

PAR

Jean CRIBIER

PHARMACIEN DE 1^{re} CLASSE

EX-INTERNE DES HOPITAUX DE PARIS

JURY { MM. LEBEAU, Président
GUERBET, Professeur
DAMIENS, Agrégé

PARIS
IMPRIMERIE H. DIÉVAL
57, rue de Seine, 57

1921

ERRATA

- P. 16, ligne 3. — *Au lieu de une arséniure, lire un arséniure.*
- P. 22, ligne 25. — *Au lieu de PO^3 , lire PO^3H^3 .*
- P. 54, ligne 25. — *Au lieu de convaincus, lire convaincu.*
- P. 104, ligne 27. — *Au lieu de « Marsh », lire Mars.*
- P. 119, ligne 7. — *Au lieu de 16, lire 9.*
- P. 128, ligne 36. — *Au lieu de quantitative 1912, lire qualitative 1917, p. 223.*

UNIVERSITÉ DE PARIS
FACULTÉ DE PHARMACIE

Année 1920-1921

N° 12

SUR LA RECHERCHE
de
L'ARSENIC
disséminé
DANS LES MÉDICAMENTS CHIMIQUES

THÈSE
pour l'obtention du Diplôme de Docteur de l'Université de Paris
(Pharmacie)

présentée et soutenue le 11 Juillet 1921

PAR

Jean CRIBIER

PHARMACIEN DE 1^{re} CLASSE
EX-INTERNE DES HOPITAUX DE PARIS

JURY { MM. LEBEAU, Président
GUERBET, Professeur
DAMIENS, Agrégé

PARIS
IMPRIMERIE H. DIÉVAL
57, rue de Seine, 57

1921



PERSONNEL DE LA FACULTÉ DE PHARMACIE

ADMINISTRATION

MM. GAUTIER, *Directeur*, O. *, ☉ I.
RADAIS, *Assesseur*, *, ☉ I.
G. DURSANT, *Secrétaire*, *, ☉ I.

PROFESSEURS

MM. GUIGNARD, Membre de l'Inst., C. *, ☉ I.	Botanique générale.
VILLIERS, *, ☉ I.	Chimie analytique.
N.,	Pharmacie galénique.
H. GAUTIER, O. *, ☉ I.	Chimie minérale.
RADAIS, *, ☉ I.	Cryptogamie.
BÉHAL, Membre de l'Inst., C. *, ☉ I.	Chimie organique.
PERROT, O. *, ☉ I.	Matière médicale.
COUTIÈRE, *, ☉ I.	Zoologie.
BERTHELOT, Membre de l'Institut, ☉ I.	Physique.
GRIMBERT, *, ☉ I.	Chimie biologique.
LEBEAU, O. *, ☉ I.	Pharmacie chimique.
DELÉPINE, *, ☉ I.	Hydrologie et Hygiène.
GUERBET, ☉ I.	Toxicologie.

Directeur honoraire : M. GUIGNARD, C. *, ☉ I.

Professeur honoraire : M. MOUREU, O. *, ☉ I.

CHARGÉS DE COURS

MM. TASSILLY, *, ☉ I.	Minéralogie.
MARC HONNORAT, *, ☉ I.	Législation et Déontologie pharmaceutiques.
LUTZ, ☉ I.	Cryptogamie.

AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM. BOUGAULT, ☉ I.	MM. TASSILY, *, ☉ I.	MM. GORIS, *, ☉ I.
SOMMERET, ☉ I.	GUÉRIN, ☉ I.	LAUNOY, *, ☉ A.
DAMIENS, ☉ A.	LUTZ, ☉ I.	HÉRISSEY, *, ☉ I.

CHEFS DES TRAVAUX PRATIQUES

MM. DEFACQZ, *, ☉ I.	Chimie générale.
COUSIN, ☉ I.	Chimie analytique.
SOUÈGES, ☉ A.	Micrographie.
LEROUX, ☉ I.	Physique.
DEVAL, ☉ I.	Microbiologie.
JAVILLIER, *, ☉ I.	Travaux généraux de 4 ^e année.

Chef du Laboratoire des Examens pratiques : M. JAVILLIER, *, ☉ I.

Bibliothécaire en Chef : M. DORVEAUX, ☉ I.

A MON MAITRE

M. LE PROFESSEUR P. LEBEAU

Professeur de Pharmacie Chimique
à la Faculté de Pharmacie de Paris
Officier de la Légion d'honneur

*Hommage respectueux
et témoignage de vive reconnaissance.*

MEIS ET AMICIS

TABLE DES MATIÈRES

	Pages
INTRODUCTION. — Généralités	7
I. MÉTHODES DE CARACTÉRISATION DE L'ARSENIC	11
1° <i>Par réduction à l'état métalloïdique</i>	15
— Action du cuivre métallique	15
— Réactif au chlorure stanneux	18
— Réactif hypophosphoreux	20
2° <i>Par production d'hydrogène arsénié</i>	29
— Appareil de Marsh	32
— Action sur le chlorure mercurique	35
<i>Mise au point et description d'une méthode originale</i>	41
3° <i>Par des réactions diverses, à l'état de :</i>	
— Sulfure d'arsenic	55
— Iodure d'arsenic	56
— Arsénite et arséniate d'argent	57
— Arsénio-molybdate d'ammoniaque	57
— Arséniate ammoniaco-magnésien	58
II. APPLICATION PRATIQUE AUX MÉDICAMENTS CHIMIQUES	59
— Acides minéraux et leurs sels	61
— Alcalis et carbonates alcalins	79
— Eau oxygénée	81
— Antimoine et composés	83
— Fer et composés	95
— Composés de bismuth	105
— Produits organiques	112



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41547117_0050

INTRODUCTION

L'importance toxicologique de l'arsenic s'explique aisément si l'on considère — d'une part ses effets redoutables, puisque sous certaines formes moins de dix centigrammes suffisent à donner la mort à l'homme — et, d'autre part sa dissémination extrême à la surface de la terre, puisqu'on ne peut, avec les méthodes d'investigation extraordinairement sensibles dont nous disposons aujourd'hui, que difficilement éviter d'en retrouver partout la présence.

Notre but, au cours de ce travail, n'est pas de répéter ce qui a déjà été écrit sur un sujet si vaste et aussi étudié. Nous nous proposons d'envisager la question à un point de vue spécial et dans un sens bien déterminé et pratique : l'importance particulière que présente pour le pharmacien le danger d'intoxication accidentelle qui peut résulter de cette universelle dissémination arsenicale, susceptible en effet d'introduire dans une foule de produits destinés à être absorbés comme médicaments ou aliments, des doses de poison parfois vraiment inquiétantes.

Extrêmement répandu dans la nature, l'arsenic se trouve associé sous forme d'arséniures, arsénio-sulfures, arsénio-antimoniures, à un grand nombre de métaux : c'est ce qui explique sa présence presque constante dans les sels d'antimoine, de bismuth, de fer, de cuivre, d'étain, etc.

Mais la grande porte d'entrée du toxique dans les produits chimiques, ce sont, comme on sait, les pyrites toujours arsénifères qui servent de point de départ à la fabrication de l'acide sulfurique, employé lui-même à la préparation d'une foule de produits chimiques. Ainsi que nous le verrons au cours de cette étude, l'acide sulfurique et avec lui l'acide chlorhydrique qui en dérive sont, par suite de leurs multiples applications, de véritables « distributeurs » d'arsenic : sans

eux en effet il n'est pas d'industrie possible, et la contamination s'étend avec eux partout où ils passent.

Et ce qui est grave, c'est qu'il ne s'agit pas là seulement de traces : on trouve couramment des acides contenant par litre 1 gramme d'anhydride arsénieux. Pendant la guerre, on a trouvé (183)¹ plus de 6 grammes par litre dans un acide prélevé dans une fabrique de glucose; on a même signalé (32) des acides contenant deux pour cent d'arsenic.

Il est facile d'imaginer le danger que peut présenter l'emploi de tels acides, sans purification préalable, à la préparation d'un produit comme le sulfate de magnésie par exemple, susceptible d'être administré à des doses de 50 grammes et plus. Et en fait, on a signalé ces années dernières (88) des sulfates de magnésie renfermant des proportions telles d'arsenic qu'elles correspondaient à des quantités de 0 gr. 06 à 0 gr. 15 d'arséniate de soude pour une dose purgative de 50 grammes!

Ce sont là heureusement des cas exceptionnels. Mais bien que la quantité puisse quelquefois sembler moins importante, presque insignifiante, il ne faut pas oublier que l'accumulation par ingestions répétées finit aussi par produire une action non négligeable. L'anhydride arsénieux, à petites doses réfractées, est un poison lent (7) et les intoxications à forme lente passent d'autant mieux inaperçues en raison de la banalité des accidents qu'elles provoquent (140-141-20). Il faut songer enfin que le médicament mis en cause peut être consommé par un enfant, par une personne déjà malade, soumise peut-être même d'autre part à un traitement arsenical.

Or, la préparation de la plupart des médicaments est aujourd'hui exécutée industriellement, et le pharmacien achète aux manufacturiers et droguistes en gros les produits dont il a besoin pour l'exercice de sa profession. Il n'en reste pas moins pourtant que c'est lui qui dans tous les cas est responsable du médicament qu'il délivre. Aussi, doit-il observer à ce point de vue une vigilante attention. La meilleure garantie qu'il puisse avoir de la pureté d'un médicament c'est son essai; du moins est-il en droit aussi d'exiger des moyens convenables de s'assurer de la qualité des articles qu'il

(1) Les chiffres indiqués entre parenthèses renvoient aux numéros du répertoire bibliographique placé à la fin du volume.

achète ; et c'est à cet égard que les règles et définitions des pharmacopées acquièrent une toute première importance.

Averti sur les origines et la gravité possible d'une impureté aussi redoutable que celle qui nous occupe, le pharmacien doit être muni d'indications précises, en même temps que doté d'une méthode de recherche analytique simple, qui lui permettent d'exercer sa surveillance avec facilité et exactitude.

En Angleterre, depuis la fameuse affaire des bières arsenicales de Manchester qui fit, en 1900, plus de 4.000 victimes (19), on a accordé beaucoup d'attention à la question de l'arsenic, et la Pharmacopée britannique de 1914 consacre plusieurs pages à la recherche de ce poison dans les médicaments.

La Pharmacopée américaine de 1916, la Pharmacopée allemande de 1910 indiquent de leur côté des essais, sinon à l'abri de toute critique, du moins précis sur le même sujet. — En France, notre Codex de 1908 renferme aussi quelques essais qui semblent bien mis au point, mais plusieurs nous ont paru assez vagues et insuffisamment définis.

La règle indiquée par exemple pour le borate de soude est qu'il « *ne doit donner ni taches ni anneaux avec l'appareil de Marsh* ». Il existe bien des modèles d'appareil de Marsh et il serait trop facile après les derniers perfectionnements qui ont été apportés à ce procédé, d'obtenir une réaction caractéristique de l'arsenic avec tous les échantillons de borax ; — surtout si l'on part d'une prise d'essai importante, puisque celle-ci n'est pas spécifiée et semble laissée entièrement au libre gré de l'opérateur. Le pharmacien devrait-il rejeter un tel échantillon ?

On ne peut évidemment déclarer nuisible tout produit souillé d'arsenic, à quelque dose qu'il le soit, même s'il ne renferme que la trace la plus infime qui puisse être retrouvée avec un appareil aussi sensible que celui de Marsh. Une telle rigueur serait certainement inutile, et le plus sûr résultat de règles aussi sévères est qu'elles risqueraient de rester tout à fait négligées.

Aussi bien n'est-il pas question d'une pureté rigoureuse et absolue, mais bien seulement d'une limite d'impureté. Et, puisque l'arsenic est presque universellement présent dans toutes les substances il est indispensable de distinguer l'im-

pureté arsenicale qui doit être évitée et celle qui ne peut pas l'être, celle qui n'est pas dangereuse et celle qui l'est.

La question doit être résolue d'une part en fonction des possibilités de l'industrie chimique; d'autre part aussi en fonction du mode d'emploi et d'administration du médicament (c'est là un point de vue qui intéresse le médecin); il est à peine besoin en effet de faire remarquer que les règles de pureté doivent être plus sévères pour les substances destinées à être consommées en quantité relativement importante (glycérine, sulfate de soude par exemple) que pour celles qui sont prises par gouttes ou centigrammes (émétique).

Mais il serait vain aussi — pour indiquer comment un médicament doit être vérifié conforme ou non à de telles règles — de fixer un mode d'essai précis, si celui-ci ne pouvait être couramment appliqué par tout pharmacien dans son officine. Nous craignons qu'une méthode complexe — comme l'est relativement celle de Marsh — ne reste systématiquement méconnue du pharmacien, et qu'il n'en résulte le plus souvent que le produit n'est pas essayé. Il faut au pharmacien une méthode rapide, qui puisse être menée à bien avec un appareil simple et économique.

Aussi est-ce en tenant compte avant tout des exigences et des possibilités analytiques de la pharmacie pratique — considérations indispensables pour tout ce qui touche à une partie de la pharmacopée — que nous avons entrepris cette étude. Concilier d'une part la précision et l'exactitude, et d'autre part la simplicité dans toutes les limites du possible, tel est le problème que nous nous sommes proposé de résoudre.

Ce travail a été exécuté au Laboratoire de Pharmacie chimique de la Faculté de Pharmacie de Paris, sous la direction de M. le Professeur P. LEBEAU qui a bien voulu nous en indiquer le sujet. Nous le prions d'agréer ici l'hommage respectueux de notre sincère reconnaissance.

Nous tenons à remercier aussi très cordialement M. le Professeur agrégé A. DAMIENS de l'extrême bienveillance avec laquelle il nous a toujours prodigué ses conseils et ses encouragements.

PREMIÈRE PARTIE

ÉTUDE CRITIQUE des DIFFÉRENTES MÉTHODES de CARACTÉRISATION de l'ARSENIC

Nous devons d'abord exposer les précautions que nous avons prises pour assurer l'exactitude de notre travail :

RÉACTIFS PURS

Acide sulfurique. — Il est facile de se procurer actuellement chez les fabricants de produits chimiques des acides sulfuriques purs, exempts d'arsenic. L'acide dont nous nous sommes servi, acheté dans le commerce, renfermait par kilogramme moins de 0 mg. 01 d'arsenic, soit moins de $1/100.000.000^{\circ}$. — 10 grammes de cet acide convenablement dilués, ne donnaient, avec 10 grammes de zinc, absolument aucun anneau visible, dans un appareil de Marsh pratiquement sensible à 0 mg. 001.

Acide chlorhydrique. — Nous n'avons pas réussi, par contre, à nous procurer, de l'acide chlorhydrique aussi exempt d'arsenic. L'échantillon le plus pur que nous ayons trouvé en renfermait 0 mg. 08 par kilog., proportion évidemment faible qui, pour une prise d'essai de 10 cc., ne donnait ni précipité ni trouble avec le réactif hypophosphoreux. Aussi nous sommes-nous contenté de cet acide pour l'usage de ce réactif; mais pour des essais dans lesquels il était intéres-

sant d'obtenir une plus grande précision, nous avons pris soin d'éliminer ces traces d'impureté. Nous avons pour cela, parmi les diverses méthodes que nous signalerons dans l'étude de l'acide chlorhydrique, choisi l'une des plus sensibles qui n'introduit dans l'acide aucun élément étranger et qui consiste à chauffer quelques minutes à l'ébullition l'acide dilué, avec de la tournure de cuivre, puis à le distiller en présence d'une petite quantité de cuivre (174). Tout l'arsenic se trouve ainsi retenu à l'état d'arséniure de cuivre. Nous avons, par précaution, opéré dans une cornue de quartz, le verre étant souvent lui-même arsenical.

Acide azotique. — Dans 20 cc. d'un échantillon étiqueté « pur » nous avons, en appliquant la méthode indiquée par G. BERTRAND (11) trouvé une quantité d'arsenic légèrement inférieure à 0 mg. 002, soit environ 0 mg. 1 par litre. Nous avons éliminé ces traces en distillant l'acide très lentement (dans une cornue de quartz) en présence de 1/10 d'acide sulfurique. Tout l'arsenic qui se trouve dans l'acide azotique à l'état d'acide arsénique est retenu dans les dernières portions résiduelles.

Zinc. — Nous avons eu entre les mains deux échantillons différents de zinc étiqueté « pur », acheté dans le commerce. — 10 grammes de chacun de ces échantillons essayés dans l'appareil de Marsh avec 10 grammes d'acide sulfurique pur convenablement dilué ne donnaient aucun anneau visible. —

Les procédés de préparation du zinc pur consistent à agiter le métal en fusion soit avec 1/500° environ de sodium (94-175) qui forme une « crasse » dans laquelle l'arsenic se trouve entraîné, soit avec 1 0/0 de chlorure de magnésium anhydre (23 bis) ou de chlorure d'ammonium (11), l'arsenic étant volatilisé avec un peu de chlorure de zinc à l'état de trichlorure.

Le zinc peut être ensuite distillé, ou coulé dans l'eau froide (94) ou encore versé d'une certaine hauteur sur un carreau de porcelaine (131).

Le zinc est sujet à absorber à sa surface des composés sulfurés susceptibles de provoquer dans l'appareil à hydrogène, un dégagement fâcheux d'H₂S. Aussi doit-il être conservé dans un récipient bien bouché. On peut le débarrasser de cette impureté en le lavant avec de l'acide chlorhydrique ou sul-

furique dilués pendant quelques secondes, puis avec de l'eau, aussitôt avant l'emploi (58).

La présence de fer dans le zinc doit être également évitée. Le fer, en effet, retient des quantités notables d'arsenic. Nous discuterons ce fait à propos de la recherche de l'arsenic dans le fer et les sels de fer.

Après avoir essayé, pour les comparer dans leur mode d'action, les différentes formes de zinc, nous avons finalement adopté pour tous nos essais une forme récemment établie par la maison POULENC à la demande de plusieurs laboratoires et vendue dans le commerce sous la dénomination de *zinc aiguille*. Cette forme présente une grande surface qui favorise l'attaque. Sa présentation permet d'en peser aisément un poids déterminé et facilite aussi son introduction dans les flacons. Il est très pur et répond à toutes les exigences indiquées par la Pharmacopée américaine : absence de soufre, d'arsenic, d'antimoine, de phosphore et de fer (150).

SOLUTIONS ARSENICALES TITRÉES

Nous sommes parti, pour préparer nos solutions-types d'un anhydride arsénieux dit « pur » du commerce (en réalité assez impur) que nous avons pris soin de sublimer à nouveau lentement. Le sublimé, très blanc, recueilli dans une petite capsule de porcelaine, a été ensuite desséché pendant 24 heures dans un dessiccateur à acide sulfurique.

Nos solutions ont été préparées de telle sorte que le titre en soit exprimé en arsenic métallique.

Nous avons, dans ce but, exactement pesé 1 gr. 3200 de notre anhydride arsénieux pur, qui a été recueilli dans un petit ballon avec 2 cc. environ d'acide chlorhydrique pur et 50 à 60 cc. d'eau distillée. La dissolution a été opérée au bain-marie dans des conditions telles qu'il n'y avait pas à craindre la moindre perte d'arsenic par volatilisation (113). Après dissolution complète et refroidissement de la solution, on a ajouté la quantité d'eau distillée nécessaire pour faire exactement un volume total de 100 cc. : 1 cc. de la solution ainsi obtenue correspond à 0 gr. 01 As.

A partir de cette solution-mère au 1/100^e, il a été préparé, par prélèvements avec une pipette graduée en dixièmes de cc.

toute une série de solutions : au 1/1.000^e, au 1/10.000^e, au 1/100.000^e et au 1/1.000.000^e, renfermant respectivement des quantités de 1 mg., 0 mg. 1, 0 mg. 01 et 0 mg. 001 par cc. d'arsenic à l'état arsénieux.

Nous avons en même temps préparé une série de solutions correspondantes, identiquement titrées en arsenic, mais sous forme d'acide arsénique. Pour cela, 10 cc. de solution-mère au 1/100^e en anhydride arsénieux ont été évaporés au bain-marie avec X gouttes d'acide azotique pur. Le résidu a été repris par l'eau distillée et évaporé de nouveau pour chasser toute trace d'acide azotique, puis repris finalement par l'eau distillée en quantité nécessaire pour donner, après refroidissement, un volume total de 100 cc. : 1 cc. de cette solution correspond à 1 milligr. d'arsenic à l'état arsénique.

Par la suite, après avoir vérifié que le sulfate manganoux n'exerçait aucune action sur le réactif hypophosphoreux et n'empêchait nullement un dégagement intégral d'hydrogène arsénié, nous avons préparé plus simplement des solutions titrées en acide arsénique en traitant la solution d'anhydride arsénieux à froid en présence d'un peu d'acide sulfurique par une solution diluée de permanganate de potasse et faisant disparaître la légère coloration rose obtenue, par addition d'une goutte ou deux de solution diluée d'eau oxygénée (nous avons employé de l'eau oxygénée du perhydrol) puis ajoutant la quantité voulue d'eau distillée.

Il est très facile de préparer extemporanément, le cas échéant, des solutions arsenicales titrées, en partant d'une « *Liqueur de Fowler* », répondant à l'essai de titrage à l'iode prescrit par le Codex, c'est-à-dire représentant 1/100^e de son poids d'anhydride arsénieux. (Une erreur de 1 ou 2 centièmes serait à la rigueur relativement peu importante pour le cas qui nous occupe). 1 gr. 32, soit XLV gouttes d'une telle liqueur renfermant 1 centigramme d'arsenic, il suffit de diluer cette quantité dans 100 cc. ou dans 1 litre d'eau distillée pour avoir des solutions-témoins telles que 1 cc. = 0 mg. 1 ou 0 mg. 01 d'arsenic.

I.— RÉDUCTION A L'ÉTAT MÉTALLOÏDIQUE

L'arsenic est facilement isolé à l'état de liberté lorsqu'on traite ses composés par des réducteurs appropriés :

C'est ainsi que les acides arsénieux ou arsénique ou leurs sels sont réduits à une température plus ou moins élevée par le *charbon* à l'état d'arsenic. Cette réaction peut servir à caractériser l'arsenic de la manière suivante : La matière à examiner étant réduite en poudre fine, on la mêle avec deux fois son poids d'un mélange de carbonate de soude fondu et de charbon. On introduit le mélange dans un petit tube de verre fermé à une extrémité et on porte graduellement au rouge la partie inférieure du tube : il se forme, à une faible distance de la partie chauffée, un anneau brillant noir, d'arsenic métallique si le produit est arsénical.

On peut remplacer le charbon par l'emploi dans des conditions analogues du cyanure de potassium. Mais outre la difficulté d'opérer sur des produits parfaitement secs pour éviter toute trace de vapeur d'eau, la méthode, quoique sensible quand elle est soigneusement appliquée, n'est pratiquement utilisable que pour un nombre de cas assez restreints. Elle n'est utilisée par aucune pharmacopée.

Plusieurs métaux sont également capables de réduire les solutions arsenicales : le *zinc* se recouvre dans les solutions aqueuses d'arsénites ou d'arséniates d'un dépôt métallique. Nous avons vérifié en introduisant dans un appareil de Marsh après lavage à l'eau distillée 5 grammes de zinc laissés 2 heures en contact avec 10 cc. d'une solution aqueuse renfermant 0 mg. 1 d'arsenic sous forme d'anhydride arsénieux, que les $\frac{2}{3}$ de l'arsenic étaient déposés sur le métal, $\frac{1}{3}$ seulement restant dans la solution essayée d'autre part.

REINSCH a imaginé (158-183) en 1841 une ingénieuse méthode basée sur l'action réductrice du *cuivre* métallique. Le principe en est le suivant : Si, dans une solution chlorhydrique d'acide arsénieux ou arsénique, on introduit une lame ou de la tournure ou encore un fil de cuivre bien décapés la

totalité de l'arsenic se précipite sur la lame de cuivre sous forme d'un enduit grisâtre qui est constitué non par de l'arsenic libre, mais une arséniure de formule $\text{Cu}^{\text{e}} \text{As}^2$ (121-147-188). La réaction est facilitée par l'ébullition du liquide.

Le procédé paraît séduisant ; et, de fait, nous nous y sommes arrêté quelque temps. La réaction est extrêmement sensible puisqu'elle permet d'obtenir un dépôt nettement visible sur le cuivre dans une solution qui ne renferme que $1/500.000^{\circ}$ d'arsenic. Elle est aussi d'une grande facilité d'application, puisqu'il suffit de placer un morceau de tournure de cuivre dans une solution chlorhydrique du produit à essayer et de porter à l'ébullition pendant quelques minutes pour avoir immédiatement une indication de la présence d'arsenic.

Si la lame de cuivre reste brillante, on peut conclure à l'absence d'arsenic. Mais l'apparition d'une teinte ou d'un dépôt gris sur le cuivre ne saurait suffire à entraîner la conviction que le produit examiné contient bien de l'arsenic : la présence de divers métaux, notamment de l'antimoine, de l'argent, du mercure, peut en effet déterminer également une réaction analogue.

Aussi est-il nécessaire de caractériser le dépôt en cherchant à en obtenir un sublimé d'anhydride arsénieux : pour cela, le cuivre est lavé à l'eau, l'alcool et l'éther et placé dans un tube à essai de petit diamètre. On chauffe lentement et on obtient dans la partie froide du tube un sublimé blanc d'anhydride arsénieux en cristaux octaédriques.

Malheureusement, tout l'arsenic ne se dégage pas de l'arséniure $\text{Cu}^{\text{e}} \text{As}^2$ comme le pensait REINSCH ; celui-ci n'en cède guère que la moitié, et il reste seulement un alliage plus riche en cuivre (147) :



Cette circonstance réduit considérablement la sensibilité de la méthode, car pour obtenir une quantité d'anhydride arsénieux perceptible même à la loupe, il est nécessaire que la prise d'essai renferme une quantité d'arsenic assez importante. Il nous a fallu opérer sur 0 mg. 2 environ pour obtenir un anneau suffisamment net.

Pour remédier à cet inconvénient et chercher à rendre la méthode quantitative, CLARK (41) a proposé un procédé qui consiste, après avoir traité à plusieurs reprises la solution ar-

senicale par de nouvelles lames de cuivre jusqu'à ce que celui-ci reste absolument brillant, à plonger ces lames recouvertes d'arséniure dans une lessive de potasse étendue additionnée d'eau oxygénée : le cuivre décompose catalytiquement l'eau oxygénée et l'arséniure se trouve transformé en arséniate alcalin. Mais pour caractériser alors quantitativement l'arsenic de cette solution, on trouve, du fait de la présence de cuivre dans la liqueur, des difficultés nouvelles qui finissent par compliquer inutilement la méthode.

Nous-même, nous avons cherché dans ce but à utiliser une réaction remarquable et extrêmement sensible des arséniates indiquée récemment (53) par M. DENIGÈS et basée sur la formation d'un « *arsénio-conjugué molybdénique* » de coloration bleue plus ou moins foncée suivant la quantité d'arséniate. Cette réaction nous a permis de vérifier la grande sensibilité du déplacement de l'arsenic par le cuivre puisque nous obtenions encore une réaction nettement positive avec moins de 0 mg. 0005. (Nous avons pris soin d'opérer dans un ballon de quartz, et d'employer de la soude du sodium et de l'eau oxygénée du perhydrol, pour éviter toute introduction d'arsenic). Mais la formation d'une coloration bleue d'ailleurs assez instable ne nous a pas paru suffisamment expressive de l'arsenic pour retenir plus longtemps notre attention.

En somme, quelque séduisant que puisse paraître au premier abord ce procédé de Reinsch, il n'a pas été mis jusqu'ici sous une forme satisfaisante au point de vue d'un dosage de l'arsenic, malgré les nombreuses modifications qui en ont été imaginées (1-41-84-44-147). Au point de vue qualitatif, il a été en Angleterre proposé officiellement au public pour la recherche de l'arsenic dans la bière (159). La Pharmacopée espagnole l'indique comme méthode de recherche de l'arsenic dans l'acide chlorhydrique.

L'avantage du procédé est de réunir sous un très petit volume des quantités d'arsenic réparties dans un grand volume de liquide et cela même en présence de matières organiques.

Mais pour le cas qui nous occupe, nous estimons, après expérimentation, que la méthode manque de précision. En présence d'un résultat négatif, elle peut seulement être considérée comme un témoignage que le produit essayé ne contient pas d'arsenic.

Beaucoup plus intéressantes sont les deux méthodes de réduction par le *chlorure stanneux* ou l'*acide hypophosphoreux*.

Ces deux méthodes méritent que nous nous y arrêtions longuement. A cause de leurs analogies, dans le principe comme dans l'application pratique, nous les étudierons simultanément après avoir dit quelques mots de chacune d'elles.

Réactif au chlorure stanneux

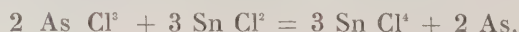
La précipitation de l'arsenic par le chlorure stanneux avait été déjà signalée (105) par KESSLER en 1861 ; mais c'est BETTENDORF qui, en 1869, donna une application pratique au réactif (13) :

Si on ajoute à une solution d'acide arsénieux ou arsénique dans de l'acide chlorhydrique fumant une solution de chlorure stanneux dans l'acide chlorhydrique fumant, il se produit un précipité brun plus ou moins volumineux d'arsenic métallique. La réaction, plus rapide à chaud, est très sensible.

A l'aide de données expérimentales, Bettendorf établit que dans une solution aqueuse d'acide arsénieux ou arsénique la précipitation ne se fait pas ; elle ne se produit qu'en présence d'un *excès d'acide chlorhydrique* et la rapidité de la réaction est fonction de la concentration en acide : presque instantanée avec un acide à 22° B° elle demande quelques minutes avec un acide dilué à 75 0/0 et ne se produit plus avec un acide dilué au-dessous de 50 0/0.

Ces faits s'expliquent si l'on considère que dans l'acide chlorhydrique concentré l'arsenic se trouve non plus à l'état d'acides arsénieux ou arsénique mais à l'état de *chlorure*. Par action d'eau en petite quantité le chlorure donne de l'oxychlorure, mais l'addition d'un excès d'eau produit finalement de l'acide arsénieux et de l'acide chlorhydrique (21) :
 $\text{As Cl}^3 + \text{Aqua} = \text{As O}^3 \text{ H}^3 + 3 \text{ H Cl diss.} + 17.600 \text{ calories.}$

Un acide concentré dissout les composés de l'arsenic à l'état de chlorure tandis qu'un acide dilué les dissout tels quels et ne peut plus donner la réaction qui se passe en réalité entre le chlorure stanneux et le chlorure d'arsenic :



Pour expliquer la plus ou moins grande rapidité de précipitation en présence d'un acide chlorhydrique plus ou moins concentré, on peut sans doute admettre que, dans un mélange d'eau et d'acide, l'arsenic se trouve partie à l'état d'acides arsénieux ou arsénique dans l'eau et partie à l'état de chlorure dans l'acide. Il doit s'établir un équilibre entre ces deux états suivant la teneur en acide chlorhydrique, et au fur et à mesure que le chlorure d'arsenic se trouve réduit par le réactif en arsenic métallique, une partie de l'acide arsénieux ou de l'oxychlorure se transforme en chlorure, suivant un nouveau partage, en sorte que tout l'arsenic finit bien par être précipité, mais plus lentement que s'il s'était trouvé immédiatement à l'état de chlorure dans un acide chlorhydrique concentré.

Ces données ont une grande importance puisque — l'expérience le montre — le réactif sera d'autant plus sensible que sa concentration en HCl sera plus forte.

On en a donné de nombreuses formules. Les unes emploient de l'étain métallique ; c'est la formule indiquée par la Pharmacopée italienne : « *Dissoudre 20 gr. d'étain à chaud dans 65 gr. d'acide chlorhydrique concentré, remplacer l'eau d'évaporation et saturer la solution récente avec du gaz HCl sec.* »

D'autres emploient le chlorure stanneux cristallisé Sn Cl_2 , $2 \text{ H}^2 \text{ O}$. Mais les proportions indiquées sont très variables : 10 0/00 (7), 10 0/0 (186), à saturation (Pharmacopées américaine et allemande). Nous avons comparé entre eux des réactifs préparés suivant ces diverses formules et nous avons pu nettement constater que pour une même concentration en HCl leur rapidité d'action était aussi proportionnelle à leur teneur en Sn Cl_2 .

Nous avons finalement adopté la formule suivante (124) facile à préparer et qui nous a donné les meilleurs résultats :

« *Introduire dans un flacon bouché à l'émeri, 100 gr. de chlorure stanneux cristallisé pur avec 100 gr. d'acide chlorhydrique fumant pur (d. 1.19) ; agiter et abandonner jusqu'à dissolution, puis ajouter de l'acide chlorhydrique de même densité pour parfaire le volume de 200 cc.* » La solution ainsi obtenue, filtrée sur du coton de verre ou de l'amiante, doit être conservée en flacons bouchés à l'émeri.

On trouve facilement dans le commerce du chlorure stan-

neux pur. Celui dont nous nous sommes servi ne contenait pas d'arsenic : du moins le réactif ne laissait pas déposer par lui-même de flocons bruns d'arsenic. Si l'acide chlorhydrique ou le chlorure stanneux employés sont plus ou moins arsenicaux, on purifie le réactif par un repos prolongé et filtration quand il est devenu incolore.

On a proposé (14) de remplacer le réactif ainsi préparé à l'avance, en plongeant simplement une lame d'étain métallique dans la liqueur arsenicale acidulée à 50 0/0 d'acide chlorhydrique. L'étain métallique déplace l'arsenic et prend une coloration brunâtre. Nous avons expérimenté ce procédé qui nous a donné effectivement des résultats assez nets. Mais nous n'avons pas trouvé d'avantage à son emploi : il se montre au contraire inférieur à l'emploi du chlorure stanneux ; en présence de bismuth ou d'antimoine, l'emploi d'étain métallique est, de plus, susceptible de conduire à des conclusions erronées (45).

Le réactif au chlorure stanneux a été adopté pour de nombreux essais par les Pharmacopées américaine, allemande, helvétique, belge et italienne. La Pharmacopée française l'indique pour la recherche de l'arsenic dans l'acide chlorhydrique.

Avant d'exposer en détail son application pratique, il est nécessaire que nous disions d'abord quelques mots du réactif hypophosphoreux ; nous pourrions ainsi les étudier ensuite ensemble et les comparer.

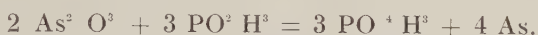
Réactif hypophosphoreux

C'est ENGEL qui le premier, en 1873, indiqua (60) la propriété réductrice de l'acide hypophosphoreux vis-à-vis des acides arsénieux et arsénique, en proposant d'utiliser cette propriété à la purification de l'acide chlorhydrique arsenical. Il observe en même temps que la chaleur favorise la réaction. Quelques années plus tard, il établit (61-62) que la poudre brun-chocolat ainsi obtenue est un état allotropique de l'arsenic (As amorphe).

Mais c'est THIELE (173) qui pensa, en 1891, à utiliser la réaction comme moyen commode de caractériser rapidement « l'arsenic même en présence d'antimoine ». Cet auteur re-

marque qu'en l'absence d'acide halogène, en solution sulfurique par exemple, la réduction ne se fait pas ou n'est que très incomplète. Comme Bettendorf, il constate que « *ce n'est donc pas là une réaction de l'acide arsénieux mais que celui-ci se trouve dans la solution à l'état de chlorure d'arsenic qui subit l'action de l'acide hypophosphoreux.* »

Nous n'avons trouvé indiquée par aucun auteur une équation qui exprime la réaction de l'acide hypophosphoreux sur le composé arsenical, si ce n'est la suivante (70) :



Nous pensons que cette manière d'interpréter les faits est inexacte puisque la réaction ne se produit pas en solution aqueuse et qu'elle exige que l'arsenic se trouve à l'état de chlorure. Elle nous semble donc devoir être remplacée par une formule telle que la suivante :



En considérant cette action du réactif sur le chlorure d'arsenic, THIELE fut amené à penser que l'iodure d'arsenic *serait peut-être réduit encore plus facilement et que, par conséquent, l'addition d'iodure de potassium ou d'acide iodhydrique hâterait la réaction.* Et de fait, l'expérience montre que l'addition d'iodure de potassium, ou d'iode comme l'a indiquée plus tard (22) M. J. BOUGAULT, augmente la sensibilité du réactif.

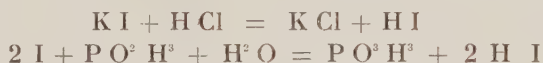
En 1896, ENGEL et BERNARD (63) utilisent la réaction pour précipiter l'arsenic par un excès d'acide hypophosphoreux et doser ensuite l'arsenic isolé en l'oxydant à l'état d'acide arsénique par une solution titrée d'iode en milieu alcalin.

Enfin, en 1902, dans une note dont le but était d'attirer l'attention des pharmaciens sur la présence assez fréquente d'arsenic dans la glycérine (21), M. J. BOUGAULT proposa une formule de réactif simple et pratique : *On dissout 20 grs d'hypophosphite de sodium dans 20 cc. d'eau et on ajoute 200 cc. d'acide chlorhydrique pur (d. 1.17). Il se fait un précipité de chlorure de sodium que l'on sépare en filtrant sur un tampon de coton.* » (Il est préférable d'employer du coton de verre ou de l'amiante qui ne sont pas attaqués par l'acide chlorhydrique). « *Dans un tube à essai, on met 5 cc. de la glycérine à essayer et 10 cc. du réactif ; on mélange et on chauffe au*

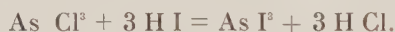
b.-m. bouillant. Avec 1/50^e de milligramme d'anhydride arsénieux on a encore une coloration brune nettement appréciable, surtout par comparaison avec un tube-témoin. »

Un peu plus tard (22-23), M. BOUGAULT montre que le réactif peut être utilisé aussi pour la caractérisation et le dosage de divers composés arsenicaux organiques : cacodylate de soude, arrhénal, atoxyl, etc. Il recommande en même temps l'addition d'iode qui « *n'entre pas, au moins avec l'acide arsénieux dans la composition du précipité qui est toujours de l'arsenic, mais doit jouer le rôle d'intermédiaire dans la réduction* ».

Nous pensons qu'on peut sans doute expliquer ce fait de la manière suivante : l'addition d'iode ou d'iodure produit dans le réactif de l'acide iodhydrique :



Cet acide iodhydrique détermine comme l'avait pensé THIELE, la formation d'iodure d'arsenic, insoluble dans l'acide chlorhydrique (121).



Cet iodure peut être réduit par le réactif plus rapidement que le trichlorure, la chaleur de formation de l'As I³ (13.500 calories) étant beaucoup plus faible que celle de l'As Cl³ (70.000 calories). On aurait alors :



La formule de réactif donnée par BOUGAULT a été introduite dans la dernière édition (1908) du Codex, où il est indiqué pour la recherche de l'arsenic dans une dizaine de médicaments.

En 1905 M. G. DENIGÈS a adapté cette réaction à un procédé de détermination quantitative par diaphanométrie (51), le tube qui contient le liquide dans lequel on veut doser l'arsenic précipité étant comparé à une série de tubes-étalons renfermant eux-mêmes des quantités connues d'As.

Nous avons, en nous inspirant de ces indications, préparé une échelle-type destinée à nous servir de témoin pour l'ap-

plication aussi bien du réactif au chlorure stanneux que du réactif hypophosphoreux dans les conditions correspondant à notre but.

Dans six tubes à essai en verre blanc très clair et choisis soigneusement de même calibre, nous avons exactement mesuré des quantités de solution titrée d'As 2 O³ correspondant à des teneurs respectives en arsenic de 1/200 milligr., 1/100, 1/50, 1/20, 1/10, 2/10, et ajouté où il était nécessaire de l'eau distillée q. s. pour un volume de 5 cc. A ces 5 cc. de solution aqueuse, nous avons ajouté dans chaque tube 10 cc. de réactif hypophosphoreux, soit un volume total de 15 cc. occupant un peu plus de la moitié du tube.

Après agitation, tous les tubes ont été portés pendant près d'une heure dans un bain-marie constitué par une boîte de fer blanc remplie d'eau aux trois-quarts et dont le couvercle avait été percé de trous du calibre extérieur des tubes. Nous avons pris soin pendant cette opération de recouvrir chaque tube d'un capuchon de verre fait d'un tube à essai un peu plus large coupé à une longueur de 5 cm. environ. On permet ainsi le départ de l'air sans s'exposer à des pertes d'arsenic entraîné à l'état de chlorure avec les vapeurs d'acide chlorhydrique qui se trouvent condensées, en effet, sur la paroi de verre.

Après refroidissement, les tubes ont été soigneusement bouchés avec un bouchon de liège paraffiné, recouverts d'un capuchon de caoutchouc et étiquetés.

Avec 0 mg 2 d'arsenic, on obtient ainsi une coloration brune très franche, qui donne au fond du tube après quelques heures de repos, un dépôt brun-noir assez abondant.

Avec 0 mg 1, la coloration était un peu plus faible quoique très nette, et donnait après quelques heures un dépôt moins abondant que le premier, de coloration brun-chocolat.

Avec 0 mg 05, la coloration du tube commence à devenir très pâle, mais elle reste facilement perceptible surtout en examinant le tube dans le sens de la longueur sur une feuille de papier blanc. Le dépôt après 24 heures est beaucoup plus pâle et plus léger que celui donné par 1/10.

Avec 0 mg 02, on obtient encore une coloration rose-brunâtre, très faible mais pouvant être aisément reconnue par un œil un peu exercé. Le dépôt obtenu au fond du tube ne

devient net, quoique toujours plus faible, qu'après un peu plus de 24 heures.

Avec 0 mg 01, la coloration jaune examinée au sortir du bain-marie est devenue extrêmement faible et ne peut être reconnue que par comparaison minutieuse avec un tube de réactif et eau distillée. Après 48 heures au moins, on observe au fond du tube un très léger dépôt qui s'accroît encore un peu avec le temps.

Dans le tube contenant 0 mg 005 il nous a été impossible à aucun moment de noter une coloration sensible, mais après plusieurs jours de repos on peut percevoir au fond du tube un très léger dépôt jaunâtre.

L'examen du dépôt paraît donc plus sensible comme réaction caractéristique de la présence d'arsenic si l'on s'en tient à une recherche qualitative. Mais pour un examen quantitatif, il est plus aisé de comparer entre elles les colorations plus ou moins foncées du liquide, soit avant la formation du dépôt, soit après en agitant les tubes un peu fortement et laissant se dissiper les bulles d'air formées. Il est à peine besoin, en effet, de faire remarquer que l'arsenic métallique ainsi précipité se conserve parfaitement dans le milieu même où il a pris naissance.

Pour rendre plus sensible la comparaison, nous avons imaginé d'ajouter au liquide après réduction à froid, ou à chaud mais après refroidissement, 1 cc. de *chloroforme*, incolore et parfaitement limpide. Si on agite le mélange en renversant à plusieurs reprises le tube tenu soigneusement bouché, on constate que les gouttelettes de chloroforme qui tombent rapidement à la partie inférieure, entraînent mécaniquement avec elles tout l'arsenic en suspension dans le liquide. En observant alors le tube sur un fond blanc bien éclairé, la quantité d'arsenic présente paraît d'autant plus nette qu'elle se trouve concentrée sous un petit volume — toujours le même quel que soit le volume du liquide primitif — en même temps qu'elle ressort d'une façon extrêmement marquée par rapport au liquide surnageant devenu parfaitement incolore : une réaction douteuse devient ainsi beaucoup plus visible. Au bout de peu de temps, l'arsenic précipité, plus dense que la solution chlorhydrique, mais plus léger que le chloroforme,

monte à la surface de celui-ci et s'étend en fine poussière brune, plus ou moins abondante et plus ou moins foncée suivant la quantité présente, formant une ligne remarquablement franche à la ligne de séparation des deux liquides. Nous avons préparé une échelle de témoins basée sur ce principe et nous l'avons trouvée plus facile et plus exacte pour la comparaison que l'examen pur et simple des dépôts.

En possession de ces témoins préparés à chaud, nous avons voulu expérimenter, pour les comparer, l'action à froid des deux réactifs sur de mêmes quantités d'arsenic. Au mélange de réactif hypophosphoreux et des quantités de solution arsenicale indiquées plus haut, nous avons ajouté de la solution décimale d'iode. M. BOUGAULT indique I ou II gouttes pour un mélange de 1 ou 2 cc. du liquide à essayer et 5 cc. de réactif. Nous avons constaté que cette quantité serait insuffisante pour un mélange de 15 cc., et qu'il est nécessaire, pour obtenir une action efficace, d'ajouter au moins V à VI gouttes ; la quantité d'iode nécessaire semblerait ainsi en rapport avec la quantité d'acide chlorhydrique employée, ce qui est d'accord avec ce que nous avons dit plus haut, si on admet que l'action est subordonnée à une certaine concentration de l'acide iodhydrique formé dans l'acide chlorhydrique.

Nous avons par la suite vérifié que l'addition au lieu de solution d'iode décimale d'une même quantité de solution d'*iodure de potassium* au 1/10^e donne des résultats aussi satisfaisants. L'iodure de potassium présente l'avantage de ne pas produire de coloration jaune au moment de son addition et de ne diminuer en rien l'activité du réactif en oxydant l'acide hypophosphoreux comme le fait l'iode, l'acide iodhydrique étant ainsi formé directement par action de l'acide chlorhydrique. Il ne nous a pas paru que dans ces conditions l'addition d'une quantité d'iodure supérieure à celle que nous avons indiquée (plus de XX gouttes par exemple pour 10 cc. de réactif) provoque le moindre trouble dans la réaction.

Nous ne ferons que signaler ici en passant le réactif à l'*hypophosphite de chaux* proposé en 1908 par COVELLI (43). Nous avons expérimenté la formule de l'auteur. Ce réactif présente sur l'hypophosphite de soude l'avantage de ne pas

nécessiter de filtration pour sa préparation, le chlorure de calcium formé étant, en effet, soluble dans l'acide chlorhydrique. Nous avons constaté que l'addition d'iode en augmente également la sensibilité à froid ; il nous a même paru ainsi un peu plus sensible que le réactif à l'hypophosphite de soude, sans doute à cause de sa plus grande teneur saline (189) et aussi du fait que sa préparation ne nécessite pas, pour la dissolution de l'hypophosphite, l'emploi d'eau qui diminue (1/10) la concentration en acide chlorhydrique. Il a, par contre l'inconvénient de précipiter en blanc par l'acide sulfurique et les sulfates. Aussi lui avons-nous préféré l'hypophosphite de soude.

En comparant entre eux les deux réactifs à l'hypophosphite de soude et au chlorure stanneux, nous avons retenu les points suivants :

Leur sensibilité est la même si l'on veut dire par là qu'ils sont capables de mettre en évidence une même quantité d'arsenic réduit. Elle atteint dans les deux cas 0 mg 005 ; pour cette quantité il ne se forme qu'un dépôt très faible après plusieurs jours.

Elle est différente si l'on entend par sensibilité la rapidité d'action : Le chlorure stanneux est plus rapide que l'hypophosphite sans addition d'iode ; mais l'addition de cet élément rend ce dernier nettement plus actif.

Avec les deux réactifs, l'hypophosphite agissant toujours en premier lieu, la coloration brune apparaît plus ou moins vite, d'abord, bien entendu, suivant la quantité d'arsenic présente, et aussi suivant les proportions de solution arsenicale et de réactif. Les meilleures conditions se trouvent réalisées par les proportions de 2 volumes de réactif pour 1 volume de solution aqueuse

Mais la rapidité de la réaction dépend aussi de la dilution relative de l'arsenic dans un volume total plus ou moins grand : avec 0 mg 05 dans 1 cc. d'eau et 2 cc. de réactif la coloration apparaît presque immédiatement, tandis qu'avec la même quantité d'arsenic diluée dans 5 cc. d'eau et 10 cc. de réactif, elle ne se manifeste pas de façon sensible avant près d'une heure. Ces dernières proportions sont néanmoins celles qu'il convient de choisir pour l'essai des médi-

caments, car la prise d'essai doit être assez importante pour contenir le cas échéant une quantité d'arsenic supérieure à la limite de sensibilité de la réaction et déposer au fond du tube un précipité visible. Pour des quantités inférieures à 0 mg 1 il faut dans de telles conditions attendre au moins vingt-quatre heures pour observer nettement celui-ci.

L'arsenic déposé par le chlorure stanneux n'a pas tout à fait le même aspect que celui réduit par l'hypophosphite ; il est plus rougeâtre et comme gélatineux, tandis que le dernier est pulvérulent, les petits grains brun foncé dont il est constitué formant par agitation du tube des sortes de volutes qui montent dans le liquide.

De tout ce que nous avons dit, il ressort que le chlorure stanneux, adopté par la plupart des pharmacopées étrangères, ne présente aucun avantage sur le réactif hypophosphoreux qui peut, au contraire, être facilement rendu plus sensible ; aussi avons-nous de préférence employé celui-ci.

Mais il est indispensable de signaler plusieurs causes de troubles qui peuvent être apportées dans la réaction par la présence de divers composés :

Les sels mercuriques déterminent par réduction un précipité blanc (calomel) devenant gris par formation de mercure métallique.

Les sels de cuivre donnent à chaud avec l'acide hypophosphoreux en solution sulfurique un précipité rouge-brun d'hydrure cuivreux ; mais cet hydrure est soluble dans l'acide chlorhydrique : il ne se produit donc pas avec le réactif. Cependant, même en solution chlorhydrique, s'il y a en même temps de l'arsenic, il se précipite aussi avec celui-ci un peu de cuivre qui trouble l'analyse quantitative, la séparation de l'arsenic n'étant pas non plus complète en présence de cuivre (189).

Les sels de manganèse, de chrome, de zinc, ne présentent aucun inconvénient. L'argent et aussi le plomb s'il en existe une quantité un peu importante donnent un précipité blanc de chlorures.

L'acide sulfureux ou les sulfites produisent un précipité de soufre jaune pâle. La présence d'une grande proportion d'acide

sulfurique peut produire par réduction le même précipité. DENIGÈS (51) a montré qu'une proportion de 20 0/0 en volume dans la solution arsenicale ne trouble pas la marche de la réaction.

Nous examinerons à propos de l'étude des composés d'antimoine, de bismuth et de fer, l'influence que ces corps peuvent exercer sur le réactif.

Mais nous devons rappeler, dès maintenant, qu'il est très important que la solution à essayer ne renferme pas la moindre trace de nitrites ou de nitrates. On pourrait supposer que des quantités relativement faibles de ces composés ne devraient pas exercer d'influence en présence d'un grand excès d'acide hypophosphoreux par lequel ils devraient être réduits immédiatement. Il n'en est rien, et l'acide azotique semble exercer son action non pas sur le réactif mais sur la petite quantité d'arsenic présente ; il n'est pas réduit immédiatement en donnant de l'acide phosphoreux ou phosphorique ; et il paraît vraisemblable qu'il forme avec l'acide chlorhydrique du réactif un peu d'eau régale qui empêcherait la précipitation de l'arsenic. Nous avons constaté qu'après une ébullition très prolongée (près de deux heures) la précipitation de 0 mg 1 d'arsenic dans 5 cc. d'eau finit néanmoins par se produire malgré l'addition de II gouttes d'acide azotique à 10 cc. de réactif.

Il est également acquis que le réactif hypophosphoreux ne peut être employé qu'avec des liquides privés de matière organique : il réduit, en effet, l'urine et le lait normaux (6) ; la plupart des sucres, et en particulier le glucose donnent des colorations ou des précipités plus ou moins foncés ; cette action serait sous la dépendance de leurs fonctions aldéhydiques (90).

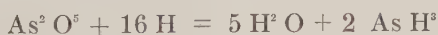
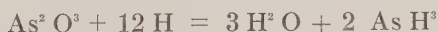
Enfin, il est élémentaire qu'on ne peut appliquer le réactif hypophosphoreux qu'à des solutions parfaitement limpides et incolores, après avoir aussi vérifié que le réactif, incolore lui-même ne fournit pas la moindre coloration à chaud, ou à froid avec addition d'iode. Nous devons noter à ce propos que certains tubes à essai du commerce, plus ou moins teintés dans la masse, donnent parfois la fausse apparence d'une légère coloration jaunâtre quand on les examine pleins d'eau distillée dans le sens de la longueur.

Toutes ces conditions essentielles étant soigneusement observées, le réactif hypophosphoreux est susceptible de rendre les plus grands services, grâce à son extrême simplicité de manipulation. En présence de quantités d'arsenic supérieures à 0 mg 1, il fournit une action remarquablement nette.

Au dessous de cette teneur, la réaction commence à devenir moins pratique ; et bien que sa sensibilité soit en réalité plus grande, nous ne pensons pas qu'on puisse lui accorder une valeur effective au delà de 0 mg 02. Mais dans ces limites, l'acide hypophosphoreux est un réactif vraiment commode qui permet d'effectuer facilement une recherche d'arsenic. Nous pourrions mieux juger la valeur relative du procédé quand nous aurons étudié les autres réactions susceptibles de fournir une caractérisation de cet élément.

II. — PRODUCTION D'HYDROGÈNE ARSÉNIÉ ET MÉTHODES QUI EN DÉRIVENT

Les composés oxygénés de l'arsenic, en *solution acide* sont réduits par l'*hydrogène naissant* (les arsénates un peu plus lentement que les arsénites) à l'état d'hydrure volatil ou hydrogène arsenié As H^3 .



En milieu alcalin, seuls les arsénites sont réduits en hydrure, non les arsénates. La production d'hydrogène en milieu alcalin (au moyen d'aluminium et potasse par exemple) a été proposée par un certain nombre d'auteurs (76, 101, 122). Elle permet d'éliminer le trouble qui peut être provoqué dans certains cas par la présence de sulfites, de composés d'antimoine ou de composés d'oxydation inférieurs du phosphore.

qui, dans ces conditions, ne sont pas réduits en hydrogènes sulfuré, phosphoré, ou antimonié formés seulement en milieu acide. Mais l'inconvénient grave de la méthode — outre qu'il peut souvent être utile de réduire des arsénates aussi bien que des arsénites — c'est qu'elle est, comme nous l'avons constaté, beaucoup moins sensible que la réduction en milieu acide. Aussi ne nous y arrêterons-nous pas.

L'hydrogène peut être produit par des métaux et acides divers : zinc, fer, aluminium activé (111), acides sulfurique ou chlorhydrique. Nous verrons que l'emploi du fer doit être absolument rejeté ; le zinc reste le métal de choix. Nous avons préféré l'emploi de l'*acide sulfurique* à l'acide chlorhydrique, bien que celui-ci soit indiqué par la pharmacopée anglaise, pour plusieurs motifs : l'acide chlorhydrique fournit bien un dégagement de gaz très régulier sans même qu'il soit nécessaire d'ajouter un « sensibiliseur » au zinc. Mais il a tout d'abord l'inconvénient de donner une réaction nettement moins sensible. Pour obtenir un même dégagement d'hydrogène, on doit employer presque deux fois plus d'acide chlorhydrique que d'acide sulfurique ; pour deux acides de même teneur arsenicale on introduit du même fait dans la réaction deux fois plus d'arsenic étranger. Enfin, on trouve facilement l'acide sulfurique dans un plus grand état de pureté.

Pour avoir l'acide sulfurique sous une forme plus maniable et facilement mesurable nous l'avons employé en solution au 1/5, préparée en versant 100 gr. d'acide dans environ 300 cc. d'eau et complétant, après refroidissement, à 500 cc.

Mais le *zinc pur* n'est presque pas attaqué par l'acide sulfurique pur étendu ; aussi est-il nécessaire pour activer la réaction, d'ajouter au zinc un métal étranger. A GAUTIER signale (79) qu'on doit s'abstenir de faire usage dans ce but de sulfate de cuivre qui formerait un arséniure de cuivre difficilement réductible ; il conseille plutôt l'emploi de chlorure de platine. Mais le cuivre — contre-indiqué, en effet, si on l'ajoute à la solution arsenicale acide — n'empêche nullement le dégagement de l'hydrogène arsénié si on a soin de préparer d'abord le couple zinc-cuivre avant l'addition de la liqueur. Pour cela, nous avons opéré dans tous nos essais de la manière suivante :

A 10 cc. d'eau distillée, ajouter dans le flacon même où devra se faire le dégagement, 1 goutte seulement de solution de sulfate de cuivre au 1/10, puis la quantité de zinc voulue (8 grammes). Laisser en contact pendant 10 minutes en agitant à deux ou trois reprises : le cuivre se dépose à l'état métallique sur le zinc dont il recouvre la surface d'une légère teinte grise. On enlève ensuite toute trace de cuivre soluble par deux ou trois décantations et lavages successifs à l'eau distillée. En opérant dans ces conditions, nous n'avons jamais éprouvé la moindre perte d'arsenic, du moins en comparant avec les résultats fournis par le chlorure de platine dans des conditions similaires. Et la sensibilité que nous en avons obtenue, qui dépasse comme on le verra plus loin 0 mg 0001 nous semble la meilleure garantie de la sûreté du procédé.

Pour obtenir un dégagement intégral d'hydrogène arsénié de la solution arsenicale, il est nécessaire d'observer un certain nombre de précautions : on doit tout d'abord proscrire d'une manière absolue la présence de produits nitreux ou nitriques, qui transforment l'hydrure gazeux en hydrure solide non volatil.

On doit de même éviter la formation d'hydrogène sulfuré, susceptible, indépendamment de toute action ultérieure, de retenir une partie de l'arsenic à l'état de sulfure. L'hydrogène sulfuré peut prendre naissance dans l'action de l'acide sur des sulfures ou sur des sulfites qui sont réduits en sulfures par l'hydrogène. Nous avons vu que le zinc peut aussi retenir à sa surface des traces de soufre ; il peut même se produire un peu d'hydrogène sulfuré dans la simple action du zinc pur sur l'acide sulfurique si on laisse la température s'élever par suite d'une réaction trop vive.

On sait enfin que la solution ne doit pas renfermer de matières organiques (79).

L'hydrogène arsénié pouvant être ainsi dégagé — en totalité — de la solution arsenicale, il reste à le caractériser, et pour cela on peut utiliser soit sa facile *décomposition par la chaleur*, soit les *réactions chimiques* qu'il est susceptible de produire avec plusieurs composés :

1. — APPAREIL DE MARSH

Sous l'influence de la chaleur, l'hydrogène arsénié est décomposé en hydrogène et arsenic métallique qu'il est possible de recueillir et de caractériser sous forme de « *taches* » ou d'« *anneaux* ». Les deux procédés sont utilisés par le Codex pour plusieurs essais. Mais ils sont trop connus pour que nous nous y arrêtions ici.

Depuis que cette remarquable méthode d'isolement de l'arsenic a été indiquée par MARSH en 1836, on a apporté à l'appareil qui conserve maintenant son nom et aux conditions de son emploi, des modifications si nombreuses qu'il serait impossible d'en faire ici un exposé même rapide. En 1841, l'Académie des Sciences décrivait un modèle officiel (39) auquel A. GAUTIER et G. BERTRAND ont apporté depuis des perfectionnements tels qu'ils permettent de déceler des traces d'arsenic inférieures à 0 mg 001. En dehors de leurs travaux qui peuvent être considérés comme les plus importants sur ce sujet, nous ne pouvons que signaler en passant les modifications de détails qui ont été imaginées par M. BONJEAN (18), MM. JADIN et ASTRUC (99). et M. MEILLÈRE (131). Dans les modèles récents, on réalise la production de l'hydrogène par électrolyse et le chauffage du tube où se produit l'anneau par le courant électrique (176-177-118 bis).

Chaque laboratoire, ou presque, utilise un modèle différent d'appareil de Marsh, suivant le but qu'il se propose. Nous-même nous avons employé pour nos recherches une modification à l'appareil de G. BERTRAND, imaginée par M. A. DAMIENS et qui assure une chasse d'air absolument parfaite.

D'une façon générale, tous les perfectionnements qui ont été proposés ont eu pour but les points suivants :

— supprimer toute trace d'oxygène susceptible d'oxyder une partie de l'arsenic en anhydride arsénieux moins facilement décelable. (Un balayage prolongé de l'appareil peut être réalisé au moyen d'un courant d'hydrogène (79) ou de gaz carbonique (9). La présence d'oxygène est mise en évidence par la condensation dans le tube, au delà de la partie chauffée, de fines gouttelettes de vapeur d'eau ;

— chauffer le tube sur une longueur suffisante (propor-

tionnelle d'ailleurs à la rapidité du courant d'hydrogène (179) pour assurer une dissociation intégrale de l'hydrogène arsénié en H et As;

— assurer un dégagement gazeux suffisamment lent pour éviter toute perte, et pendant un temps suffisamment long pour assurer une réduction complète de la solution arsenicale, mais surtout très régulier pour que l'arsenic se dépose toujours dans la même portion du tube en un anneau bien net. Dans les appareils un peu perfectionnés, le débit d'hydrogène (1 bulle toutes les deux secondes environ) est réglé par une introduction automatique régulière de l'acide sulfurique dans la réaction ;

— écarter encore toute cause de fuite de gaz ou d'introduction d'arsenic étranger par l'usage de joints en liège ou en caoutchouc par exemple ;

— augmenter enfin la sensibilité par l'emploi de tubes de très faible diamètre.

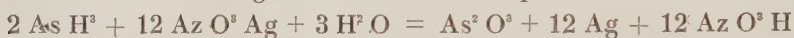
Si on observe minutieusement toutes les précautions que nous avons indiquées, la méthode de Marsh est la méthode exacte par principe, et donne une sécurité complète. Elle permet de déceler des quantités d'arsenic qui ne pourraient être mises en évidence par les réactifs au chlorure stanneux ou à l'hypophosphite. L'anneau d'arsenic métallique qu'elle fournit est spécifique de l'élément à chercher et en cas de doute on peut d'ailleurs l'identifier d'une manière absolue par de nombreuses réactions (179, 49). Enfin cet anneau peut être conservé indéfiniment dans un gaz inerte, constituant ainsi une preuve permanente.

A notre avis, la méthode de Marsh n'est pas cependant la méthode de choix pour la recherche pratique de l'arsenic dans les médicaments, en raison de la complication relative de l'appareil qu'elle nécessite. Pour lui conserver toute sa valeur, il faut en outre observer un certain nombre de précautions qui en réservent plutôt l'application aux laboratoires de toxicologie.

2. — RÉACTIONS CHIMIQUES DE L'HYDROGÈNE ARSÉNIÉ

A. — Action sur l'azotate d'argent

L'arséniure d'hydrogène étant un réducteur très énergique réduit les sels d'argent à l'état métallique :



Cette méthode est du moins celle qui se produit dans une solution étendue d'azotate d'argent, car en solution concentrée il se forme une combinaison jaune à laquelle on a attribué (179-47) les formule $3 \text{ Az O}^3 \text{ Ag} \cdot \text{As Ag}^3$ ou (185) $3 \text{ Ag}^2 \text{ O As}^2 \text{ O}^3$. Quoi qu'il en soit, la combinaison jaune devient noire quand on y ajoute de l'eau et laisse déposer de l'argent métallique, tandis que l'arsenic passe en solution à l'état d'anhydride arsénieux qu'il est possible de doser ensuite. Cette réaction est particulièrement utilisée pour le dosage de l'arsenic en présence d'antimoine (157-97-28) ; mais elle ne convient pas précisément au but que nous nous proposons.

Au lieu de recevoir ainsi l'hydrogène arsénié dégagé dans une solution d'azotate d'argent, on a imaginé (76-101-188-67) de le faire agir sur un papier imprégné de ce composé, et de conclure de la coloration obtenue à la présence d'arsenic. Comme dans le cas de la solution, si la concentration en argent est faible, le papier prend une coloration noire, qui est jaune au contraire si le papier a été humecté avec une solution concentrée (50 0/0) ; cette tache noircit d'ailleurs aussi immédiatement par addition d'eau.

La méthode paraît simple ; la réaction est extrêmement sensible. Mais elle n'est pas spécifique de l'hydrogène arsénié : non seulement la lumière, mais des traces d'hydrogènes sulfuré, phosphoré ou antimoné, l'oxyde de carbone, l'acétylène (122) donnent sur le papier des taches tout à fait analogues. Le procédé avait été primitivement indiqué pour la recherche de l'arsenic dans la glycérine ; BARTHE a montré (5-7) que des glycérines non arsenicales pouvaient donner une réaction positive par suite de la présence de produits sulfurés et d'impuretés organiques variées telles que l'acide formique et l'acroléine. Aussi, bien que le procédé soit encore employé dans ce but par la pharmacopée espagnole, et appliqué, à notre

connaissance, par plusieurs laboratoires industriels à l'essai des produits chimiques, nous estimons qu'il doit être absolument rejeté.

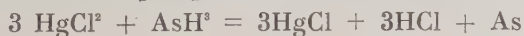
B. — Action sur le bichlorure de mercure

L'action de l'hydrogène arsénié sur le bichlorure de mercure nous a paru susceptible d'une utilisation beaucoup plus intéressante :

Le principe en a été suggéré pour la première fois par MAYENÇON et BERGERET (128) en 1874. Nous ne voyons pas bien pourquoi l'essai est devenu communément désigné sous le nom de « méthode de Gutzeit » : GUTZEIT indiqua bien un essai, mais celui-ci dépendait de la réaction de l'arsenic sur le nitrate d'argent (88 bis). FLUCKIGER (68) a repris en 1889 l'idée de MAYENÇON et BERGERET, et depuis un grand nombre de recherches ont été entreprises en vue de tirer de ce principe une méthode pratique de recherche et même de dosage de l'arsenic. Nous ne pouvons que signaler l'application proposée pour la recherche de l'arsenic dans la glycérine par LANGMUIR (120) et les perfectionnements apportés au cours de ces dernières années par DOWZARD (54-55), LOCKEMANN (125), KIRKBY (106-107), BIRD (15-17) et SANGER (163-164). Sous des formes diverses la méthode est utilisée actuellement par un grand nombre d'expérimentateurs (91-184-108-93-178-58-34-104); elle a été adoptée officiellement par la pharmacopée anglaise pour l'essai de tous les médicaments et par la pharmacopée américaine pour la plupart¹.

La méthode repose en principe sur la production d'une coloration jaune par l'action sur un papier imprégné de bichlorure de mercure, d'une faible quantité d'hydrogène arsénié; par l'action de plus grandes quantités, la coloration devient successivement orangée, rouge-brun et brun plus ou moins foncé. La sensibilité est très grande.

L'explication de la réaction donnée par Mayençon et Bergeret indiquée encore quelquefois (34) était la suivante :



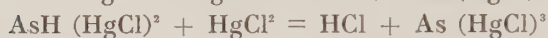
(1) La pharmacopée américaine emploie en réalité le bromure mercurique, réputé un peu plus sensible; plusieurs essais ne nous ont pas permis de confirmer cette opinion; le bromure mercurique est d'autre part un produit moins courant que le chlorure, aussi nous en sommes-nous tenu à l'usage de celui-ci.

Mais les travaux ultérieurs ont montré qu'il se forme en réalité des composés plus complexes sur la nature desquels les auteurs n'ont pas absolument réussi à se mettre d'accord (164).

On admet généralement, en conclusion des travaux de PARTHEIL et AMORT (146) qu'il se forme successivement dans l'action du bichlorure de mercure, sur l'hydrogène arsénié les composés :



et $\text{As} (\text{HgCl})^3$, produits d'après les réactions :



Ces formules expriment comment dans l'hydrogène arsénié les trois H se trouvent successivement remplacés, en présence d'un excès de chlorure mercurique, par le groupe HgCl . Mais elles ne sauraient être données (178) pour expliquer comment l'action de nouvelles quantités d'hydrogène arsénié sur un papier au chlorure mercurique produit d'abord un composé jaune qui serait $\text{AsH} (\text{HgCl})^2$ puis un composé rouge-brun qui serait $\text{As} (\text{HgCl})^3$. On obtient en effet successivement les composés jaune puis brun non pas en faisant agir sur une quantité donnée d'hydrogène arsénié des quantités successives de chlorure mercurique mais bien des quantités successives d'hydrogène arsénié sur une quantité fixe de bichlorure.

PARTHEIL et AMORT ont indiqué que par l'action d'un excès d'hydrogène arsénié sur le composé $\text{As} (\text{HgCl})$, il se formerait finalement un arséniure de mercure As^2Hg^3 , très oxydable. Mais « aucun argument n'a été énoncé pour montrer de façon définitive la relation entre le composé jaune ou les composés s'ils existent et le composé brun » (164).

Il ne se forme peut-être en réalité sur le papier qu'un composé unique, et seule son accumulation croissante à la surface lui donnerait une coloration de plus en plus foncée.

Ce qui est certain, c'est que les colorations jaune, orangée ou brune ainsi obtenues sont extrêmement *instables* : la lumière, la chaleur ou l'humidité effacent la tache très rapi-

dement.. Elle devient grise et au bout de quelque temps disparaît complètement ; en la maintenant à l'obscurité et dans un endroit sec — entre les pages d'un livre par exemple — on ne peut guère la conserver intacte plus de quelques jours. Aussi doit-on l'examiner immédiatement après que l'essai a été fait. Cette circonstance rend impossible la préparation d'une échelle de témoins pour la comparaison, ou bien ceux-ci doivent-ils être renouvelés à chaque expérience. La pharmacopée américaine indique de conserver les papiers tachés soit en les trempant dans de la paraffine fondue chaude, soit en les conservant sur l'anhydride phosphorique, à l'abri de la lumière ; mais le procédé n'est pas encore absolument efficace, car la fraîcheur de la teinte disparaît toujours — quoique moins vite au bout de peu de temps. Aussi a-t-on cherché à obtenir une coloration fixe en traitant la tache par un réactif approprié : BIRD (16) a observé que par action de l'acide chlorhydrique, la couleur primitive devenait rouge. L'ammoniaque produit une coloration noire. Le chlorure d'or essayé (163) donne une teinte pourpre brillant. Mais toutes ces colorations sont à peine plus stables que la première. On a été jusqu'à imaginer de traiter les papiers — dans des conditions très délicates, d'ailleurs, — par le réactif au chlorure stanneux, pour chercher à en obtenir de l'arsenic (134-164). Aucune de ces tentatives ne peut être considérée comme ayant donné un résultat satisfaisant pour la conservation des taches.

Du moins cette action des divers réactifs pouvait-elle avoir l'avantage de permettre, dans une certaine mesure, une caractérisation plus sûre de l'arsenic, en différenciant les taches formées par l'hydrogène arsénié des taches fournies par d'autres composés dans des conditions identiques.

C'est qu'en effet cette formation d'une tache jaune n'est pas non plus *spécifique* de l'arsenic : l'hydrogène sulfuré, l'hydrogène phosphoré, l'hydrogène antimoné susceptibles — nous l'avons vu — d'être dégagés eux aussi dans un appareil à hydrogène en activité, agissent également sur le chlorure mercurique (1).

(1) Nous avons préparé pour étudier l'action de ces composés des solutions titrées de sulfite de soude, d'hypophosphite de soude et d'émétique recristallisés, préalablement vérifiés exempts d'arsenic.

L'*hydrogène sulfuré* en particulier qui peut être produit par le soufre, les sulfures, sulfites ou hyposulfites apporte à la méthode une cause de trouble grave : il produit en effet sur le papier un sulfochlorure de mercure jaune auquel on a donné la formule $2 \text{ HgS} \cdot \text{HgCl}_2$, qui par action d'une nouvelle quantité d'hydrogène sulfuré se transforme en sulfure noir (2 bis). Ce sulfure noir ne pourrait être confondu avec la tache donnée par l'hydrogène arsénié; mais, pour de petites quantités seulement d'hydrogène sulfuré — ce qui est le cas habituel — le sulfochlorure jaune présente un aspect analogue au composé jaune clair de l'arsenic. Aussi est-il nécessaire si l'on veut accorder quelque valeur à la réaction, de faire toujours barbotter les gaz dégagés dans une solution (106) d'acétate de plomb, ou de les faire passer sur du coton ou du papier (54-149-150) imprégnés du même composé qui retient l'hydrogène sulfuré sans retenir l'hydrogène arsénié. Le chlorure mercurique est d'ailleurs beaucoup moins sensible que l'acétate de plomb à l'action de l'hydrogène sulfuré, et de faibles quantités de ce gaz suffisantes pour donner un liseré noir très net sur un papier au plomb ne produisent aucune teinte visible sur un papier au mercure. Mais l'emploi d'acétate de plomb n'exclut pas, en présence d'hydrogène sulfuré, la possibilité d'une précipitation partielle de l'arsenic en solution à l'état de sulfure. Aussi d'autres auteurs préfèrent oxyder préalablement le soufre dans la liqueur par l'iode en présence d'empois d'amidon (188). Cette introduction d'un composé organique comme l'amidon dans l'appareil à hydrogène ne semble pas recommandable; et pourtant il est nécessaire aussi d'éviter dans la liqueur la présence d'iode libre qui non seulement retarde le dégagement d'hydrogène arsénié, mais encore retient une partie de l'arsenic comme nous l'avons constaté. Un autre inconvénient non moins grave c'est que l'iode n'oxyde les hyposulfites qu'à l'état de tétrathionates qui sont encore susceptibles de produire par réduction de l'hydrogène sulfuré.

L'emploi comme oxydant de l'acide nitrique (150) qu'il est nécessaire d'éliminer ensuite soigneusement — ou du brome avec addition ultérieure de chlorhydrate d'hydroxylamine pour faire disparaître le brome libre (151) donne de meilleurs résultats, mais ne semble pas encore absolument pratique.

L'*hydrogène phosphoré* décompose le bichlorure de mercure en formant un composé jaune orangé qui correspondrait

à la formule $P^2Hg^3 \cdot 3 HgCl^2$ (2 bis). La réaction est beaucoup moins sensible que celle de l'hydrogène arsénié : il faut près de dix fois plus de phosphore que d'arsenic pour obtenir une teinte d'intensité correspondante. Aussi la formation d'une petite quantité d'hydrogène phosphoré pouvant résulter de la présence accidentelle de traces de phosphites, paraît présenter pratiquement moins de dangers, car elle n'affecterait pas sensiblement un dosage.

L'*hydrogène antimonié* en petite quantité ne donne pas de coloration sensible ; en quantité plus grande (près de 100 fois plus proportionnellement que pour l'arsenic) il produit une tache grise, puis noire. On donne (2 bis) au composé de mercure et d'antimoine la formule $SbH (HgCl)^2$. Les colorations produites par l'hydrogène arsénié ou par l'hydrogène antimonié considérés isolément ne peuvent absolument pas être confondues. En présence d'hydrogène arsénié, de très faibles quantités d'hydrogène antimonié n'exerçant pas d'action sensible peuvent ne pas troubler l'examen ; mais au fur et à mesure que la proportion d'antimoine augmente dans un mélange des deux hydrures, les taches sont d'un gris plus ou moins teinté de jaune, et l'antimoine et l'arsenic s'y trouvent mélangés dans des proportions qu'il est impossible d'apprécier ; à plus forte raison la recherche de l'arsenic comme impureté des composés d'antimoine est-elle rendue impossible. DOWZARD (55) a constaté qu'une solution à 15 p. 100 de chlorure cuivreux dans l'acide chlorhydrique absorbe les hydrogènes sulfuré, phosphoré et antimoné, à l'exclusion de l'hydrogène arsénié, et dit pouvoir par ce moyen déceler l'arsenic en présence de 2.500 fois son poids d'antimoine ; mais l'appareil décrit par l'auteur pour le barbotage des gaz dans le réactif est assez compliqué (55-91).

L'*hydrogène sélénié* à moins qu'il ne se trouve en très grande quantité, n'a pas d'influence sur le papier au chlorure mercurique (162).

En résumé, on voit que la réaction ne peut être que difficilement considérée comme spécifique de l'arsenic. C'est seulement dans le cas où le papier reste blanc qu'elle acquiert une valeur négative : on peut être sûr alors, que le produit essayé n'a pas dégagé d'hydrogène arsénié.

Malgré les complications que la méthode entraîne pour pouvoir être utilisée comme réaction qualitative, malgré aussi l'impossibilité que nous avons signalée, de conserver les colorations obtenues, SANGER et BLACK (164) ont cherché à rendre le procédé *quantitatif* en faisant agir l'hydrogène arsénié à la surface de *bandes* de papier au bichlorure, et comparant ensuite les bandes colorées ainsi produites à une série de bandes préparées avec des quantités connues d'une solution arsenicale titrée. Ils se sont heurtés alors à des difficultés nouvelles dont la plus grave est le fait que l'hydrogène arsénié se dégageant plus lentement des arsénates que des arsénites produit avec chacun de ces composés un aspect différent des bandes qui ne peuvent plus être comparées : tout l'arsenic est bien dans les deux cas intégralement dégagé, mais la bande des arsénites est proportionnellement plus pâle et plus longue par suite de la plus grande rapidité de dégagement du courant d'hydrogène arsénié, tandis que celle des arsénates où l'arsenic se trouve accumulé par un dégagement plus lent est plus courte d'un quart au moins, mais aussi plus foncée et à bord plus net. La proposition que font les auteurs cités d'apporter une correction proportionnelle ou encore de préparer une échelle spéciale pour le cas des arsénates, et une pour les arsénites ne peut être prise en considération, car il est évidemment assez difficile souvent de savoir en présence de quel de ces composés on se trouve.

Aussi la pharmacopée américaine qui a adopté le principe de leur méthode est-elle dans l'obligation de prescrire un traitement préalable de tous les produits à examiner par l'anhydride sulfureux qui transforme l'arsenic s'il était à l'état arsénique en acide arsénieux. Il n'est pas besoin de faire remarquer que cette nouvelle manipulation qui introduit un composé sulfuré réductible dont il faudra ensuite se débarrasser avec le plus grand soin, et qui exige pour être effective un temps plus ou moins long, n'est vraiment guère pratique et finit, en s'ajoutant à toutes les précédentes, par rendre la méthode au moins aussi compliquée que celle de Marsh sur laquelle elle ne saurait plus dès lors présenter d'avantage. Et nous l'aurions considérée comme plus intéressante dans son principe que pratique dans son emploi si nous n'avions pensé qu'il était peut-être possible de l'améliorer.

**

Pour pouvoir tirer de la sensibilité remarquable du chlorure mercurique vis-à-vis de l'hydrogène arsénié une utilisation sérieuse, nous avons estimé qu'il était nécessaire de résoudre par des moyens plus simples et plus efficaces que tous ceux précédemment indiqués — les trois questions suivantes :

- obtenir sur la bande une coloration *stable*.
- éliminer toute cause de trouble due à une action éventuelle des hydrogènes sulfuré et phosphoré, et rendre ainsi la réaction *spécifique* de l'arsenic.
- permettre une évaluation *quantitative* exacte de l'arsenic sous quelque forme qu'il se trouve dans le produit examiné.

a)

Préparation du papier sensibilisé. — Après expérimentation, nous n'avons pas trouvé d'avantage à employer dans ce but une solution alcoolique de sublimé plutôt qu'une solution aqueuse (164).

Après avoir fait usage, dans nos premiers essais, de papier filtre ordinaire, nous n'avons pas tardé à reconnaître, comme l'avaient signalé SANGER et BLACK (164), la supériorité de l'emploi du *papier à dessin Whatman* (1). Il donne les meilleurs résultats, et en raison de sa plus grande résistance qui facilite sa manipulation, il supporte mieux aussi un traitement éventuel pour le développement et l'identification de la couleur.

Pour préparer le papier, dissoudre à une douce chaleur 5 grs de bichlorure de mercure dans 100 cc. d'eau distillée ; filtrer la solution sur un tampon de coton et la recueillir dans une cuvette plate en verre ou en porcelaine : y tremper alors les feuilles coupées en pièces de 10 à 15 centimètres de côté, et les y laisser pendant une dizaine de minutes en ayant soin qu'elles soient toutes bien humectées et chassant les bulles d'air avec le doigt s'il est nécessaire. Lorsqu'elles sont bien imprégnées de la solution, enlever les feuilles une à une sans les presser et les faire sécher à l'abri d'une trop vive lumière sur des baguettes de verre en les retournant de temps à autre.

Nous avons trouvé que 4.450 cm² de papier absorbent environ 125 cc. de solution, soit 1 mg. 4 de chlorure mercurique par cm².

(1) Nous nous sommes servi dans nos expériences de papier « Whatman-Imperial, grain fin, 90 livres, 1^{er} choix ».

Le papier ainsi préparé et séché doit être conservé à l'abri de la lumière dans un flacon bouché ou plus simplement entre les pages d'un livre (exposé quelque temps à la lumière solaire, il donne ensuite une tache plus pâle).

Le papier se conserve ainsi parfaitement bien ; nous avons obtenu avec un papier préparé depuis plusieurs mois exactement les mêmes bandes que celles données le premier jour dans les mêmes conditions.

Au moment de l'emploi, le papier doit être sec. SANGER et BLACK avaient noté (164) l'influence de l'humidité sur les taches ; et nous avons vérifié qu'un papier humide donne des bandes courtes et foncées, tandis qu'un papier desséché à l'étuve à 100° et soumis aussitôt à l'action de l'hydrogène arsénié donne une bande étalée et pâle. On trouve à ce point de vue encore un avantage à l'emploi du papier Whatman plutôt que du papier filtre qui est trop hygrométrique.

Les causes qui peuvent provoquer l'effacement de la coloration jaune produite par l'hydrogène arsénié sur un tel papier et que nous avons signalées, c'est-à-dire la lumière, la chaleur ou l'humidité, n'agissent sans doute qu'en favorisant une réaction chimique : leur intervention peut s'exercer en permettant une réaction du bichlorure de mercure en excès dans le papier sur le ou les composés arsénio-mercureux, ou bien encore par transformation de ces composés instables. Dans le premier cas, le chlorure mercurique se transformerait par réduction en chlorure mercurieux, tandis que l'arsenic s'oxyderait en anhydride arsénieux, tous deux incolores ; dans le second, il se produirait encore de l'anhydride arsénieux, le groupe mercurieux se réduisant jusqu'à l'état de mercure métallique, dont l'existence expliquerait la formation dans ces conditions d'une tache plus ou moins grise.

C'est en considérant cette hypothèse que nous avons imaginé d'examiner quelle pourrait être l'action sur l'ensemble d'une solution d'**iodure de potassium** susceptible — d'éliminer d'une part l'excès de chlorure mercurique à l'état d'iodomercurate de potassium — et peut-être aussi d'autre part d'agir sur le composé arsénio-mercureux instable.

L'expérience a pleinement confirmé cette manière de voir : Si on trempe dans une solution faible (2 0/0) d'iodure de potassium une bande de papier filtre ordinaire, imprégnée de

chlorure mercurique et tachée en jaune par l'hydrogène arsénié, on observe : — d'une part la formation d'iodure mercurique rouge vermillon sur toute la surface du papier où il subsiste du chlorure mercurique non décomposé, cette teinte rouge disparaissant peu à peu par formation d'iodo-mercurate incolore et soluble — et d'autre part la teinte jaune de la tache devient rapidement d'un brun foncé plus ou moins rougeâtre (1). Dans une solution à 10 0/0 d'iodure, la réaction est instantanée. Elle est un peu plus lente avec le papier Whatman qui, par sa texture plus serrée, se laisse plus lentement imprégner par la solution, mais les résultats sont finalement les mêmes au bout de quelques minutes.

Lorsqu'on opère sur des bandes préparées comme nous l'indiquerons plus loin, la manipulation peut-être exécutée avec une grande simplicité en introduisant la bande dans un tube à essai qu'on remplit ensuite de solution d'iodure à 10 0/0 ; il n'y a aucun inconvénient à laisser le papier dans cette solution pendant plusieurs heures, mais dès que la partie non impressionnée est redevenue parfaitement blanche (après un quart d'heure d'immersion environ) il peut être lavé. Pour cela la solution d'iodure est décantée et remplacée à plusieurs reprises par de l'eau distillée ; trois ou quatre lavages sont suffisants, mais l'immersion dans l'eau peut être prolongée pendant plusieurs heures sans aucun inconvénient. Après lavage, la bande est mise à sécher à la température ordinaire. Dans ce but, il est commode de la serrer par son extrémité supérieure entre les deux moitiés d'un bouchon de liège coupé dans le sens de la longueur, maintenues appliquées l'une contre l'autre par un petit bracelet de caoutchouc et taillées en biseau à leur partie supérieure en formant une sorte de pince ; une épingle recourbée enfoncée dans le bouchon permet de l'accrocher à un fil, en évitant ainsi tout contact étranger avec la bande.

Nous avons cherché à identifier le composé brun ainsi formé par l'iodure. Pour cela, nous avons effectué la réaction dans une solution éthérée de chlorure mercurique pour éviter la décomposition par l'eau des produits formés. Mais les conditions de l'expérience, dans une telle solution ou à la surface

(1) Pour de faibles quantités d'arsenic, la coloration est plus pâle et brun orangé.

d'un papier sont peut-être assez différentes pour qu'on ne puisse conclure de l'une à l'autre. Sans être en mesure de fixer pour le composé brun une formule précise, nous pensons pouvoir indiquer les résultats suivants :

La réaction de l'iodure de potassium sur le ou les composés jaunes primitifs aboutit à la mise en liberté de mercure métallique parfaitement visible à la loupe en très fins globules brillants au milieu d'une poudre brun foncé, et identifiable par son effet sur un objet en or. Son existence peut s'expliquer par action de l'iodure de potassium, sur le groupe Hg Cl du ou des composés primitifs, avec formation de mercure d'une part et de biiodure d'autre part soluble dans l'excès d'iodure à l'état d'iodomercurate.

L'action de l'iodure sur l'arsenic du composé est moins nette : Si on traite le mélange de mercure métallique et du corps brun par une lessive de soude (soude du sodium) diluée, on obtient d'une part une solution incolore et d'autre part des globules de mercure recouverts d'une fine poussière grise.

La solution sodique renferme de l'*iode* et de l'*arsenic* en proportions variables. Elle ne renferme pas de mercure.

Le résidu, non soluble dans la soude, est entièrement soluble dans l'acide azotique avec dégagement de vapeurs nitreuses. La solution azotique renferme des proportions variables d'*arsenic* et de *mercure*.

Si on sublime une petite quantité du mélange primitif dans un tube fermé de petit diamètre, on obtient un anneau gris de mercure en fins globules métalliques, et plus près de la partie chauffée un anneau brun ou noir d'arsenic métallique ; on perçoit parfois entre les deux un léger anneau rouge vif d'iodure mercurique. Dans un tube plus largement ouvert on obtient un sublimé jaune ou jaune orangé.

Nous signalerons enfin qu'il est possible — en opérant à la lumière — d'obtenir sur le papier des teintes brunes rappelant de très près celle donnée par l'iodure, par l'action de solutions concentrées de chlorure de sodium ou de bromure de potassium sur le composé jaune primitif.

Le fait important, qui donne au traitement par l'iodure de potassium tout son intérêt pratique, c'est que la coloration

brune ainsi obtenue sur le papier est d'une *stabilité remarquable* : ni la lumière ni l'humidité n'exercent sur elle d'action sensible. Des taches conservées depuis plusieurs mois sans aucune précaution spéciale n'ont pas manifesté la moindre altération de teinte. Une bande dont une moitié est protégée par un papier noir et l'autre moitié exposée à la pleine lumière du soleil ne présente après plus d'une heure qu'une différence extrêmement faible à peine sensible entre les deux moitiés ; à la lumière diffuse, les deux moitiés restent absolument identiques après plusieurs mois. Une bande immergée dans l'eau distillée pendant près d'un mois ne laisse percevoir qu'un léger affaiblissement de la coloration. Ni l'ammoniaque, ni l'acide chlorhydrique purs, ni l'acide sulfurique au 1/5 ne font varier la teinte. Seul l'acide nitrique la blanchit rapidement, tandis que la lessive de soude très diluée — pour éviter une destruction simultanée du papier — lui fait prendre une teinte grise. A l'étuve à 100°, la tache s'efface lentement. Dans le vide elle est parfaitement stable.

En présence d'une action aussi caractérisée de l'iodure de potassium il nous a naturellement paru intéressant d'étudier l'effet de ce réactif sur les dérivés formés par le chlorure mercurique avec les hydrogènes sulfuré, phosphoré et antimoné.

La bande jaune pâle formée par l'hydrogène sulfuré devient grise — comme celle de l'arsenic — si on l'expose telle quelle à la lumière. Traitée par l'iodure elle s'accroît un peu dans le réactif, puis, après lavage à l'eau et séchage, se montre exactement la même qu'avant le traitement, en restant alors tout à fait stable.

La bande jaune orangée formée par action de l'hydrogène phosphoré devient grise aussi si on l'expose telle quelle à la lumière. Dans l'iodure elle s'accroît également en prenant une belle couleur orangée qui pâlit un peu au séchage, mais reste inaltérée après plusieurs mois.

Enfin, la bande de l'antimoine n'est pas non plus modifiée : une bande gris très pâle, à peine visible, devient plus foncée dans le réactif, mais la coloration disparaît de nouveau au séchage ; la bande noire reste noire. Les teintes obtenues se conservent parfaitement comme les précédentes.

En sorte que, seule, la tache formée par l'hydrogène arsénié est manifestement transformée par l'action de l'iodure ;

la coloration brune obtenue — très expressive de l'arsenic — ne peut absolument pas être confondue avec aucune de celles données dans les mêmes conditions par les trois autres hydrures, qui elles ne sont pas affectées.

Et ce fait pourrait suffire à caractériser *qualitativement* avec certitude la présence d'arsenic, de soufre, de phosphore ou d'antimoine.

Mais, en présence d'un mélange en proportions variées de ces divers éléments, les bandes obtenues présentent une coloration formée par la superposition des diverses teintes que fournirait chaque élément seul : plus ou moins brunes, jaunes orangées ou grises suivant les quantités proportionnelles de chacun ; avec un peu d'habitude, on peut parfaitement reconnaître l'arsenic en présence de quantités dix fois plus fortes de soufre, de phosphore ou d'antimoine, mais il serait impossible de fonder sur un tel examen une appréciation *quantitative*.

Aussi avons-nous pensé qu'il restait indispensable de réaliser un procédé par lequel seul l'hydrogène arsénié pourrait être dégagé de la solution examinée.

b)

Mais il était nécessaire, pour pouvoir tirer de la méthode des indications quantitatives, de résoudre aussi la question posée par le fait de la plus ou moins grande rapidité du dégagement d'hydrogène arsénié suivant qu'on se trouve en présence d'arsénites ou d'arséniates.

Après avoir essayé successivement l'emploi des divers réducteurs proposés pour transformer les arséniates en arsénites : chlorure stanneux ou chlorure cuivreux (1) qui ne nous ont pas donné de bons résultats, anhydride sulfureux (15-58-164-109-150) plus efficace mais gênant pour la suite de l'opération, nous avons pensé qu'il serait peut-être plus facile pour atteindre notre but de transformer plutôt les arsénites en arséniates.

L'oxydant qui nous a permis d'obtenir d'une façon réellement pratique cette transformation est le **permanganate de potassium** : A froid et instantanément en milieu acide ou alcalin, il transforme l'acide arsénieux en acide asénique ; et en même temps — ce qui n'était pas moins intéressant à notre point de vue — son action s'exerce sur tous les composés d'oxydation inférieure du soufre et du phosphore

qu'il transforme en sulfates et en phosphates non réductibles à froid par l'hydrogène naissant : nous avons ainsi le moyen le plus simple d'atteindre du même coup les deux résultats que nous nous proposons.

Le permanganate a l'avantage d'être son propre « indicateur » dans les réactions où il intervient : sa coloration, d'un rose manifeste permet d'en reconnaître les moindres traces dans un liquide incolore par lui-même. Lorsqu'il cède son oxygène en milieu acide comme l'acide sulfurique, il se transforme en sel de potassium et sel de manganèse incolores, en sorte que la persistance d'une coloration rosée dans une telle liqueur renfermant de l'arsenic, du soufre et du phosphore sous une forme initiale quelconque, peut être considérée comme un indice certain que ces corps ne peuvent plus s'y trouver qu'à l'état d'arséniates, de sulfates et de phosphates. Seul alors, l'hydrogène arsénié peut être dégagé d'un tel mélange.

Quant à l'excès de permanganate indiqué par la coloration rose, et qui serait susceptible d'exercer une influence fâcheuse sur la réduction ultérieure en hydrogène arsénié, il peut être détruit avec la plus grande facilité par addition d'une trace d'eau oxygénée : les deux composés dégagent simultanément leur oxygène, et le permanganate se transforme en sulfate manganoux qui, lui, n'a pas la moindre action sur le dégagement de l'hydrogène arsénié.

Pour le vérifier, à des solutions contenant respectivement 0 mg 1, 0 mg 01 et 0 mg 001 d'arsenic, on a ajouté des quantités allant jusqu'à près de 1 gramme de permanganate qui a été détruit ensuite, en milieu sulfurique, par la quantité nécessaire d'eau oxygénée pure (préparée au moyen du perhydrol). L'arsenic introduit a été chaque fois intégralement retrouvé par réduction en hydrogène arsénié.

Des solutions contenant des quantités variées de sulfures, sulfites ou hyposulfites et traitées dans les mêmes conditions par le permanganate, n'ont pas laissé dégager la moindre trace d'hydrogène sulfuré, tandis que les plus faibles traces d'arsenic introduites dans la liqueur étaient toujours intégralement retrouvées. L'oxydation des hypophosphites est moins instantanée et exige proportionnellement un peu plus de permanganate que celle des sulfites, mais la présence de grandes quantités d'hypophosphites comme impureté d'un médicament n'a pas à être envisagée dans la pratique.

On a rarement à employer pour l'oxydation de la solution plus de quelques gouttes d'une solution de permanganate au 1/1000, c'est-à-dire des quantités de permanganate de l'ordre du dixième de milligramme. Dans 1 gr. de trois échantillons de ce composé, nous n'avons pas trouvé trace d'arsenic. Pour faire disparaître la coloration rose, il suffit de 2 ou 3 gouttes d'une solution d'eau oxygénée à 10 volumes diluée au 1/100^e, et à de telles doses, l'usage même d'une eau oxygénée légèrement arsenicale ne saurait présenter d'inconvénient pratique.

Les arséniates étant réduits par l'hydrogène arsénié moins rapidement que les arsénites, on pourrait craindre que le fait d'amener ainsi le composé arsenical sous la forme la moins facilement réductible, ne soit pas sans inconvénient. Mais nous avons vérifié, au cours de nombreux essais, qu'en opérant dans les conditions que nous indiquerons plus loin, l'arsenic se trouve, à la fin de la réaction, dégagé des arséniates aussi bien que des arsénites.

c)

Pour réaliser pratiquement la réaction de l'hydrogène arsénié sur le papier au chlorure mercurique, un certain nombre d'appareils et de modes d'attache du papier ont été imaginés par les divers auteurs qui l'ont appliquée. La plupart consistent simplement à coiffer l'orifice du tube à essai ou du flacon où se fait le dégagement avec la feuille de papier au bichlorure (128-188-120-93-54-55-15-106-58-34) ; l'hydrogène arsénié s'échappe à travers les pores du papier en produisant suivant le diamètre de l'orifice une tache circulaire plus ou moins large. Mais ce procédé permet difficilement une appréciation quantitative ; si l'ouverture a plusieurs centimètres de large, la réaction perd de sa sensibilité ; par contre, avec une ouverture de 7 mm. de diamètre (pharmacopée anglaise) la petite quantité de chlorure mercurique admise à entrer en réaction se trouve rapidement saturée par des quantités un peu importantes d'hydrogène arsénié, et nous avons constaté que pour des quantités supérieures à 0 mg 01, tout l'hydrogène arsénié n'était plus retenu intégralement et s'échappait dans l'atmosphère à travers le papier jauni.

Aussi avons-nous préféré nettement le principe de la méthode quantitative de SANGER et BLACK (164) utilisé par la pharmacopée américaine ; et c'est en nous inspirant de ce

principe que nous avons adopté après de multiples expériences un modèle d'*appareil* extrêmement simple — analogue à celui de la pharmacopée britannique qui l'emploie d'une manière un peu différente — et qui peut être construit en quelques minutes avec la plus grande facilité :

On choisit un *flacon à large ouverture* de 120 à 150 cc. de capacité pouvant être fermé par un bon bouchon de liège. Ce bouchon est percé d'un trou à travers lequel passe à frottement dur un tube de verre par lequel se fera le dégagement, et présentant les caractéristiques suivantes :

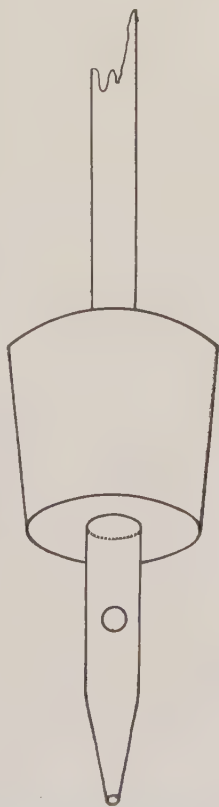
Tube de verre ordinaire (verre vert) de 5 mm. à 5 mm. 5 de diamètre intérieur, ouvert aux deux extrémités, effilé à une extrémité en forme de compte-gouttes (1 mm. de diamètre environ), et ayant depuis la pointe jusqu'à l'autre extrémité, légèrement bordée à la flamme, une longueur totale de 30 centimètres.

A 25 mm. de la pointe, le tube présente une petite ouverture circulaire d'environ 3 mm. de diamètre, qui peut être faite très facilement en limant doucement le tube à l'aide d'une lime ronde dite « queue-de-rat » humectée d'essence de térébenthine.

Le tube de verre ainsi préparé est adapté au bouchon de telle manière que sa pointe se trouve à 35 mm. environ, l'ouverture latérale étant ainsi elle-même à 10 mm. de la face inférieure du bouchon.

Ce dispositif est destiné à empêcher l'entraînement d'eau dans le tube; au fur et à mesure que les gouttelettes entraînées par le courant gazeux se condensent sur le tube de verre, elles retombent dans le liquide par la pointe effilée, le gaz se dégageant toujours uniquement par la petite ouverture latérale.

Nous avons adopté pour le tube à dégagement un diamètre intérieur de 5 mm., comme étant une dimension courante et permettant le mieux de réunir tout à la fois dans l'appareil les conditions nécessaires de solidité et de sensibilité.



Les *bandes* de papier au chlorure mercurique doivent être découpées aussi exactement que possible à une largeur de 5 mm. On peut obtenir aisément cette dimension en décou-



pant avec des ciseaux très propres la feuille de papier sensibilisé appliquée contre une feuille de papier quadrillé du commerce dont les modèles courants sont formés de carrés ayant exactement 5 mm. de côté. De cette façon, on réussit à introduire la bande sans difficulté à l'intérieur du tube, et, une fois mise en place, elle en occupe exactement toute la largeur. Elle doit être aussi bien plane sur toute sa longueur, de telle sorte que, vue sur une section transversale du tube, elle le divise en deux moitiés strictement égales, pour permettre une action identique de l'hydrogène arsénié sur les deux faces du papier.

La bande est mise en place au moment même d'exécuter l'essai ; pour la maintenir il suffit de recourber ou de plier légèrement la partie supérieure qui reste en dehors du tube.

Les bandes ont une longueur de 12 à 15 cm qui permet de doser jusqu'à 0 mg 1 d'arsenic.

Nous indiquons pour le tube une longueur totale de 30 centimètres. Cette condition a été rendue nécessaire par le fait que la bande de papier sensibilisé, sans être absolument desséchée, doit, pour donner une réaction convenable, être tenue à l'abri d'une trop grande humidité qui — nous l'avons signalé — diminue considérablement la longueur de la tache. Même avec le dispositif à ouverture latérale qui empêche seulement le passage des plus grosses gouttes, de très fines gouttelettes d'eau se trouvent toujours entraînés mécaniquement par le courant gazeux, et il est nécessaire de les retenir pour obtenir de bons résultats. On y arrive aisément en introdui-

sant dans le tube, avant la mise en place de la bande, une pièce de papier filtre ordinaire bien sec de 40 mm $\times$ 100 mm, préalablement enroulée autour d'une petite tige de laiton par exemple et poussée dans l'intérieur du tube à l'aide de cette tige ou d'un petit agitateur. L'extrémité inférieure de ce rou-

leau doit affleurer à peu près au niveau de la face supérieure du bouchon ; une distance de 2 centimètres au moins doit être maintenue entre sa partie supérieure et l'extrémité inférieure de la bande au bichlorure. Les dimensions de 40 × 100 mm. sont nécessaires et suffisantes pour réaliser les meilleures conditions de l'opération ⁽¹⁾. Le rouleau de papier filtre doit être renouvelé bien entendu à chaque opération ; il peut être retiré facilement avec une petite tige de fil de laiton recourbée en crochet à son extrémité.

Le tube à dégagement étant ainsi équipé et le zinc ayant été préalablement activé dans le flacon comme nous l'avons dit, la solution arsenicale acide préparée d'autre part est introduite en une seule fois dans l'appareil qui est alors bouché rapidement. L'hydrogène arsénié commence à se dégager au bout de deux ou trois minutes suivant la quantité d'arsenic ; et la réaction se poursuit d'elle-même sans nécessiter la moindre surveillance, en même temps que dans des conditions très avantageuses puisque la totalité de l'arsenic présent se trouve ainsi soumise à l'action de l'hydrogène naissant pendant toute la durée de l'essai. La seule précaution à prendre est d'éviter l'action d'une trop vive lumière sur le papier pendant l'opération.

Dans le but d'effectuer nos recherches en séries, nous avons construit un certain nombre d'appareils sur le modèle que nous venons de décrire et nous en avons toujours obtenu des résultats d'une précision et d'une constance remarquables. A l'aide de ces appareils nous avons préparé une *échelle* de 18 bandes-étalons dont on trouvera ci-inclus la reproduction, et dont le seul examen peut suffire à donner une idée de la sensibilité de la méthode.

Celle-ci est accrue considérablement par le développement à l'iodure de potassium qui non seulement vire et fixe la coloration, mais encore allonge très légèrement la tache en mettant en évidence à sa partie supérieure l'existence d'une petite quantité de composé arsénio-mercureux trop peu coloré

(1) La pharmacopée anglaise fait employer un rouleau de papier de mêmes dimensions imprégné préalablement d'une solution au 1/10 d'acétate de plomb et séché. Nous avons vu que si on emploie la technique d'oxydation par le permanganate que nous avons décrite, on n'a pas à craindre le moindre dégagement d'hydrogène sulfuré de la solution. La préparation de papier à l'acétate de plomb est ainsi évitée.

par lui-même pour être directement perceptible : pour des quantités d'arsenic inférieures à 0 mg. 001, aucune coloration jaune n'est plus pratiquement perceptible sur la bande primitive ; mais l'action de l'iodure y révèle des traces infiniment plus faibles, bien au delà de 0 mg. 0001 (1 dix-millième de milligramme).

Il nous paraît utile à ce propos de faire remarquer en passant l'affinité remarquable que le chlorure mercurique semble posséder vis-à-vis de l'hydrogène arsénié, puisque celui-ci s'accumule exactement à la partie inférieure de la bande, malgré le passage relativement large qui subsiste de chaque côté entre celle-ci et la paroi du tube. Nous avons parfaitement vérifié que même pour des quantités d'arsenic de l'ordre de 0 mg. 1, aucune trace d'hydrogène arsénié n'échappe — dans les conditions de l'opération — à l'action de la bande au bichlorure.

Si on examine le *tableau* (v. p. 53) correspondant à la série des bandes représentée par notre échelle, et telles que nous les avons obtenues sans avoir à en recommencer une seule, on voit que les longueurs en sont proportionnelles suivant une progression très régulière. Entre 0 mg. 0005 et 0 mg. 01, l'action de 0 mg. 001 y est tout à fait perceptible.

Pour obtenir avec plusieurs appareils ou entre plusieurs expériences des résultats aussi rigoureusement comparables entre eux, il est nécessaire d'observer un certain nombre de précautions :

Au point de vue de l'appareil lui-même, une seule chose importe : le diamètre intérieur du tube qui doit être très sensiblement de 5 mm. De légères variations dans la capacité du flacon, le diamètre de l'ouverture latérale ou de l'extrémité effilée sont absolument sans aucune importance.

Mais il est évident que la longueur de la tache étant dans une certaine mesure proportionnelle — pour une même quantité d'arsenic — à la *rapidité du courant gazeux*, celui-ci doit toujours être *réglé* d'une manière constante ; on y arrive le plus simplement en employant pour tous les essais, les mêmes quantités de zinc, d'acide et d'eau. Nous avons pratiqué un

Réactifs

DIX-MILLIÈMES

MILLIÈMES

DE MILLIGRAMME

CENTIÈMES

DIXIÈME

1

2

5

1

2

3

4

5

6

7

8

9

1

2

3

4

5

1

certain nombre d'expériences dans le but d'établir les quantités proportionnelles et absolues de ces trois éléments, les plus convenables à l'application de la réaction spécialement adaptée au but que nous poursuivions. Nous avons finalement adopté les chiffres suivants :

Zinc..... 8 grs
 Acide sulfurique, pur..... 12 grs ou 60 cc. de solution au 1/5
 Eau distillée..... Q. S. p. 75 cc.

As en milligrammes	Longueur des bandes en millimètres	Différence entre 2 bandes successives en millimètres
0,1	85	32
0,05	53	8
0,04	45	9
0,03	36	10
0,02	26	11
0,01	15	1
0,009	14	1
0,008	13	1
0,007	12	1,5
0,006	10,5	1,5
0,005	9	1,5
0,004	7,5	1,5
0,003	6	1,5
0,002	4,5	2
0,001	2,5	1
0,0005	1,5	0,5
0,0002	1	0,5
0,0001	0,5	

On verra plus loin que ces proportions permettent d'appliquer la méthode aux médicaments avec la plus grande facilité. Elles assurent un dégagement intégral de l'hydrogène arsé-

nié en produisant un dégagement d'hydrogène qui se poursuit très régulièrement pendant un temps variant de deux heures à six heures et plus, suivant la quantité d'arsenic présente : celui-ci exerce, en effet, une action catalytique qui active plus ou moins l'attaque du zinc par l'acide sulfurique. Le dégagement, tumultueux en présence de quantités importantes, (0 mg 1) est extrêmement lent au contraire pour de petites quantités (0 mg 001) ou en l'absence d'arsenic. Ces considérations sont intéressantes à noter pour l'étude comparée des taches qui sont beaucoup plus longues et étalées dès le début de l'opération, quoiqu'encore très pâles, en présence de quantités d'arsenic un peu fortes qui provoquent un dégagement beaucoup plus rapide du courant gazeux.

Avec les proportions indiquées d'acide et d'eau, l'action sur le zinc reste toujours suffisamment lente pour ne jamais donner sur le papier de tache due à un dégagement d'hydrogène sulfuré par élévation de température. Dans nos multiples essais nous n'en avons jamais observé trace.

En appliquant les diverses précautions que nous avons indiquées, nous avons toujours obtenu des bandes de colorations régulières et uniformes pour des quantités égales d'arsenic.

Au cours de plusieurs centaines d'expériences, dont près de 250 ont eu pour but la recherche et le dosage de l'arsenic dans des médicaments chimiques divers, nous nous sommes convaincus de la fidélité de la méthode au papier ainsi modifiée :

Sous la forme que nous lui avons donnée, nous pensons avoir réussi à la rendre pratique et sûre. Sans doute elle ne permet pas comme celle de Marsh d'isoler l'arsenic en nature sous une forme parfaitement définie. Mais si on a pris soin d'éliminer — par l'oxydation très simple que nous indiquons — toute cause d'erreur due au soufre ou au phosphore, l'apparition d'une tache jaune sur le papier au chlorure mercurique permet d'affirmer avec certitude la présence de l'arsenic, parce que dans ces conditions aucun autre élément ne donne la réaction. Le développement à l'iodure de potassium qui fait prendre à la tache une coloration brune absolument *spécifique* de l'arsenic vient encore confirmer cette certitude.

La *stabilité* de cette coloration permet la conservation des bandes, constituant, comme les anneaux obtenus dans l'appareil de Marsh, des témoins permanents.

Extrêmement *sensible* et donnant une *réaction intense* pour des traces infimes d'arsenic, permettant en même temps une appréciation minutieuse de la quantité présente, pour des teneurs en arsenic comprises entre des *limites très larges* (0 mg 0001 à 0 mg 1), la méthode se recommande surtout par sa *simplicité*.

Ainsi mise au point, nous pensons qu'elle pourra rendre de précieux services dans un grand nombre de cas.

III. — RÉACTIONS DIVERSES

Après avoir étudié les deux grands procédés généraux de recherche de l'arsenic, par réduction à l'état métallique ou à l'état d'hydruure volatil, il nous reste à indiquer brièvement quelques réactions ayant pour terme la formation d'un composé arsenical plus ou moins complexe se manifestant par une réaction colorée ou un précipité : sulfure ou iodure d'arsenic, arsénites et arséniates divers. Ces réactions peuvent dans certains cas suffire elles-mêmes à caractériser directement l'arsenic, mais le plus souvent elles ont pour but : ou bien celui-ci étant déjà reconnu d'apporter une nouvelle vérification de sa nature, ou bien encore d'isoler d'un mélange l'arsenic qui sera ensuite identifié par l'une des méthodes précédemment étudiées.

Sulfures d'arsenic

L'*hydrogène sulfuré* ne précipite pas les solutions aqueuses d'acides arsénieux ni arsénique ou de leurs sels ; mais, en présence d'un acide fort tel que l'acide chlorhydrique, il forme : avec les arsénites à froid un précipité jaune de trisulfure $\text{As}_2 \text{S}_3$, et avec les arséniates très lentement à froid, plus rapidement si l'on chauffe vers 70° , un précipité complexe formé de trisulfure et de pentasulfure $\text{As}_2 \text{S}_5$ mélangés de soufre.

Nous avons cherché à nous rendre compte de ce que pouvait être la sensibilité de cette réaction qui est indiquée par le

Codex comme méthode de recherche de l'arsenic dans l'acide chlorhydrique officinal, la potasse et l'acide tartrique.

Avec 0 gr. 01 d'arsenic à l'état arsénieux dans 10 cc. de liquide, nous avons obtenu un précipité jaune abondant, se déposant rapidement.

Avec 1 milligramme, le précipité était encore assez abondant et donnait un dépôt très net.

Avec 0 mg 1, le précipité est très faible, donnant cependant un dépôt encore perceptible.

Avec 0 mg 05, on n'obtient plus guère qu'un louche jaunâtre, et au-dessous il ne se produit plus rien.

La réaction pourrait donc être considérée comme assez sensible si l'on s'en tient à un examen visuel, en l'absence bien entendu de tout précipité de soufre. Elle l'est beaucoup plus en réalité, car si l'on fait passer dans la solution un courant très lent d'hydrogène sulfuré exempt d'arsenic (80-179) prolongé pendant plusieurs heures, on arrive à précipiter par ce moyen la moindre trace d'arsenic. Le sulfure, recueilli sur un petit filtre sans pli peut être alors dissous dans l'ammoniaque et transformé ensuite par action de l'acide azotique à chaud en acide arsénique qu'on caractérise dans l'appareil de Marsh, par exemple. Cette méthode est couramment utilisée dans les laboratoires de toxicologie.

Iodure d'arsenic

BRESSANIN (25) a proposé en 1912 de rechercher l'arsenic par formation de triiodure jaune d'arsenic. Il suffit dans ce but d'ajouter un peu d'*iodure de potassium* à une solution du produit examiné dans l'acide sulfurique ou chlorhydrique concentrés, dans lesquels ce composé est à peu près totalement insoluble. Les composés arsenicaux organiques produisent également dans les mêmes conditions des réactions particulières (64-6).

Nous avons expérimenté la méthode en l'appliquant (24) à la recherche de l'arsenic dans les acides sulfurique et chlorhydrique, et nous l'avons trouvée assez peu satisfaisante pour le cas qui nous occupe. La réaction est moins sensible que celles données par le chlorure stanneux ou l'acide hypophosphoreux, et il faut près de 0 mg 1 dans la prise d'essai pour obtenir un très léger trouble.

Arsénite et arséniate d'argent

L'azotate d'argent donne avec les solutions neutres des arsénites un précipité jaune, avec celles des arséniates un précipité rouge brique ; l'arsénite et l'arséniate d'argent ainsi formés sont solubles dans l'acide azotique, dans l'ammoniaque et dans les sels ammoniacaux.

Il est difficile d'utiliser ces réactions pour caractériser directement l'arsenic dans une solution d'un produit quelconque, car elles se trouvent presque toujours considérablement gênées par la présence de chlorures qui donnent dans les mêmes conditions un précipité blanc de chlorure d'argent.

Mais la formation d'arséniate d'argent surtout — qui est tout à fait caractéristique de l'arsenic — peut servir à identifier d'une façon décisive les taches ou anneaux obtenus à l'appareil de Marsh. Le Codex l'emploie dans ce but pour la recherche de l'arsenic en présence d'antimoine. Il l'indique également pour l'essai de l'acide azotique.

Arsénio-molybdate d'ammoniaque

Les solutions d'acide arsénique ou d'arséniates additionnées d'acide nitrique et d'un excès de molybdate d'ammoniaque, déposent à l'ébullition un précipité jaune cristallin d'arsénio-molybdate d'ammoniaque, soluble dans l'ammoniaque. Cette réaction est indiquée par notre Codex de 1908 pour la recherche de l'arsenic dans l'oxyde de bismuth hydraté, et par la pharmacopée espagnole dans le sous-nitrate de bismuth.

Avec 1 mg. d'arsenic dans 10 cc. d'acide nitrique et 20 cc. de réactif nous avons obtenu un précipité jaune relativement abondant ; avec 0 mg. 1 il ne se produit plus qu'un léger louche qui peut représenter la limite de sensibilité du procédé.

La réaction n'est pas spécifique car les phosphates donnent également dans les mêmes conditions un précipité jaune de phospho-molybdate d'ammoniaque. On peut l'utiliser néanmoins en l'absence de ceux-ci dans certains cas de recherches microchimiques : elle est alors d'une très grande sensibilité (49).

Arséniate ammoniaco-magnésien

Si l'on ajoute une dissolution d'acide arsénique ou d'un arséniate (l'acide arsénieux et les arsénites ne produisent rien) à un mélange limpide de chlorure ou sulfate de magnésium, chlorure d'ammonium et ammoniacque en excès, il se forme un précipité cristallin d'arséniate ammoniaco-magnésien soluble dans les acides.

La réaction est commune également aux arséniates et aux phosphates. Cette circonstance empêche qu'on puisse l'employer comme spécifique de l'arsenic. Elle peut être par contre d'une très grande utilité pour faciliter l'isolement de l'arsenic d'un mélange gênant et nous verrons plus loin, dans l'étude des composés d'antimoine, de fer et de bismuth, le parti que nous avons cherché à en tirer.

Réaction biochimique

Nous signalerons seulement, en terminant, une méthode de recherche de l'arsenic très curieuse et d'une grande sensibilité basée par Gosio (86) sur le développement d'arsénio-moisissures qui produisent dans les solutions arsenicales un dégagement de gaz d'odeur forte et alliée. Mais les conditions de son emploi ne la rendent pas applicable au cas qui nous intéresse.

DEUXIÈME PARTIE

APPLICATION PRATIQUE AUX MÉDICAMENTS CHIMIQUES

Après avoir exposé et discuté au cours de la première partie de ce travail les différentes réactions qui peuvent servir de base à une recherche quantitative de l'arsenic, nous allons maintenant étudier un à un les divers produits inscrits à la Pharmacopée française susceptibles de renfermer de plus ou moins grosses quantités d'impureté arsenicale, en leur appliquant systématiquement ces méthodes, adaptées à chaque cas particulier.

La recherche de l'arsenic dans un médicament chimique est, en effet, moins simple que dans une solution aqueuse : les réactions peuvent y être gênées ou même totalement faussées par la présence de divers corps auxquels l'arsenic se trouve associé dans le produit examiné, et dont il est alors nécessaire de le séparer.

Aussi aurons-nous à étudier, suivant les conditions particulières de chaque cas, un procédé qui permette de préparer, en partant de la substance à essayer, une solution qui pourra contenir ou ne plus contenir la substance elle-même, mais qui, dans chaque cas, devra toujours renfermer la totalité de l'arsenic s'il s'en trouvait primitivement dans cette substance, et sous une forme telle que cette solution puisse être alors examinée par l'une des méthodes précédemment étudiées.

En nous inspirant des indications données par les diffé-

rentes pharmacopées étrangères, nous chercherons à établir en même temps l'importance de la prise d'essai sur laquelle il conviendrait d'opérer pour en obtenir soit une réaction négative (limite de sensibilité d'une méthode) soit une réaction donnant une appréciation quantitative, indiquant dans les deux cas que la limite d'impureté arsenicale tolérée n'est pas dépassée.

On doit constater, en effet, que la dernière édition de notre Codex n'a pas précisé ce point de vue comme il serait désirable. Les expressions « ...ne doit pas contenir d'arsenic », « ...ne doit pas donner de taches par traitement à l'appareil de Marsh », « ...ne doit pas donner de coloration brune avec l'hypophosphite de soude » permettent d'obtenir des résultats trop différents suivant la quantité essayée : un médicament dont 1 gr. ne donnerait rien à l'appareil de Marsh fournira peut-être un anneau si on opère sur 10 grammes ou plus. La limite d'impureté se trouve par le fait laissée très vague.

Les pharmacopées anglaise et américaine ont décidé d'une manière très précise, dans leur dernière édition, la limite d'impureté arsenicale qui pouvait être tolérée dans chaque produit. D'une manière générale, — mises à part quelques tolérances beaucoup plus larges pour le fer et les composés d'antimoine — ces limites varient suivant chaque cas de 2 à 10 parties d'anhydride arsénieux par million, soit 0 mg. 002 à 0 mg. 01 par gramme (1).

Nous n'avons pas autorité quant à nous pour établir la limite d'impureté arsenicale qui pourrait être tolérée dans un médicament donné par la pharmacopée française. Du moins nous sera-t-il possible de fixer les idées en indiquant la proportion d'arsenic qu'une méthode donnée nous aura permis de déceler dans un produit pour une prise d'essai bien déterminée. Pour permettre ensuite une vérification facile que la proportion d'arsenic ne dépasse pas la tolérance admise pour ce produit, l'importance de la prise d'essai pourra, suivant chaque cas particulier, être alors choisie et spécifiée de telle sorte que l'essai en devra donner un terme parfaitement défini.

(1) Les pharmacopées anglaise et américaine expriment les limites d'impureté arsenicale en « anhydride arsénieux » et « parties par million ». Nous les traduirons dans cette étude en « milligrammes d'arsenic par gramme ou par kilog. ».

Au cours de notre travail, nous avons examiné un certain nombre de médicaments chimiques d'origines diverses.

A propos de chacun d'eux nous rappellerons, autant qu'il est possible, quelle peut être la cause d'introduction de l'arsenic dans un tel produit ; pour chacun, en même temps que la tolérance d'impureté admise dans divers pays étrangers, nous indiquerons les quantités plus ou moins importantes du toxique qui ont pu y être signalées avant nous, et celles que nous avons trouvées dans des échantillons divers.

Ayant appliqué à chaque cas particulier les méthodes d'essai prescrites par les différentes pharmacopées, ainsi que celles que nous avons pu modifier nous-même, nous mentionnerons pour chacune les résultats que nous en avons obtenus, indiquant par là, celles qui sembleraient devoir être préférées en raison de leur facilité ou des garanties qu'elles présentent.

ACIDES MINÉRAUX ET LEURS SELS

Acide sulfurique

L'arsenic, provenant soit des pyrites soit du soufre, peut se trouver dans l'acide sulfurique sous les deux états arsénieux et arsénique (142-96). L'acide des chambres de plomb et celui qui provient de la tour de Glower le renferment presque entièrement sous la forme d'acide arsénieux ; mais la plus grande partie de celui-ci se trouve transformée en acide arsénique par les gaz nitreux qu'il rencontre dans la colonne de Gay-Lussac (96).

La purification de l'acide peut se faire par distillation aux trois-quarts après oxydation de l'arsenic. On peut encore éliminer celui-ci en le distillant à l'état de chlorure, ou en le précipitant à l'état de sulfure (156-56).

La teneur en arsenic des acides sulfuriques commerciaux est très variable : des proportions de 1 gramme d'anhydride arsénieux par litre sont fréquentes ; mais on a trouvé jusqu'à 10 grammes et même plus (143-32-115-117-183). Cette circons-

tance peut être extrêmement dangereuse quand l'acide est utilisé industriellement à la préparation de matières alimentaires (115-117).

Mais on peut aussi trouver facilement des acides sulfuriques purs qui renferment moins de 1 à 10 milligrammes d'arsenic par kilog (115-116). L'industrie est même en état de fournir sur demande des acides destinés aux recherches toxicologiques et qui sont absolument exempts d'arsenic.

La quantité limite tolérée pour l'acide officinal par les pharmacopées anglaise et américaine est respectivement de 1 mg. 5 et 3 mg. 8 par kilog. L'usage médical de l'acide sulfurique étant limité à la limonade sulfurique (2 p. 1.000) et à l'eau de Rabel (1/4), une absorption journalière sous ces formes de 1 gramme d'acide ne saurait être susceptible d'introduire dans l'organisme de grandes quantités d'arsenic.

Mais — outre son emploi comme réactif — il ne faut pas oublier que l'acide sulfurique peut être utilisé dans l'industrie des produits chimiques ou pharmaceutiques pour la préparation d'un grand nombre de produits dans lesquels la présence d'arsenic peut devenir plus redoutable.

La recherche de l'arsenic dans l'acide sulfurique se fait convenablement par les différentes méthodes. Il peut être bon seulement de vérifier que l'acide examiné ne contient pas d'acide azotique qui retarderait une réduction en arsenic métalloïdique ou empêcherait un dégagement intégral d'hydrogène arsénié. La présence d'acide azotique est fréquente dans les acides ordinaires ; les acides officinaux ne doivent pas en contenir et nous n'en avons pas trouvé dans les échantillons d'acide « pur » que nous avons examinés.

Le Codex prescrit que *le soluté aqueux au 1/10 d'acide sulfurique officinal ne doit pas donner de taches arsenicales par traitement à l'appareil de Marsh*. La pharmacopée belge indique la même méthode, en précisant que l'essai doit être pratiqué sur 10 grammes d'acide.

Les essais des pharmacopées allemande, italienne et helvétique se font avec le chlorure stanneux : « *On mélange 1 cc. d'un mélange refroidi de 1 cc. d'acide sulfurique et 2 cc. d'eau, avec 3 cc. de solution de chlorure stanneux : le mélange ne doit prendre au bout d'une heure aucune coloration foncée.* »

Avec le réactif hypophosphoreux, il est nécessaire de ne

pas opérer sur une solution sulfurique plus concentrée que 20 0/0 (51). Nous avons opéré sur 5 cc. d'une solution au 1/5, additionnés de 10 cc. de réactif. Dans ces conditions, la réaction se fait convenablement à froid avec addition d'iode ; elle paraît seulement être plus lente qu'en l'absence d'acide sulfurique. Elle peut être exécutée également au bain-marie bouillant ; mais on ne doit pas alors ajouter d'iode ni d'iodure, car nous avons constaté que cette addition provoque — même avec les proportions indiquées — un précipité blanc-jaunâtre plus ou moins abondant.

Avec la *méthode au papier mercurique développé* ⁽¹⁾ telle que nous l'avons décrite on peut opérer sur toute quantité comprise entre 1 et 12 grammes, la quantité totale d'acide (acide essayé + acide pur) à employer pour la réaction étant dans tous les cas de 12 grammes. Par ce procédé nous avons trouvé dans trois échantillons portant les dénominations suivantes :

Acide « pur pour analyse » : moins de 0 mg. 0001 dans 12 grs

Acide « pur » marque A : 0 mg. 08 par kilog

Acide « pur » marque B : 0 mg 32 par kilog .

Aucun de ces trois acides ne donnait de coloration par l'hypophosphite de soude. Mais nous avons vérifié qu'une faible coloration brune était obtenue après addition à 1 gramme d'acide exempt d'arsenic de 0 mg. 02. La réaction peut donc se faire normalement dans les conditions que nous avons indiquées.

Avec le même réactif, 1 gr. d'un acide ordinaire a donné une légère coloration ; et avec le papier mercurique développé une bande de 36 millimètres correspondant à 0 mg. 03, soit pour l'acide essayé une teneur de 30 milligrammes d'arsenic par kilog.

(1) Pour plus de clarté dans le texte, nous désignerons sous ce terme de « méthode au papier mercurique développé » l'ensemble de la méthode originale que nous avons exposée au cours de notre première partie, avec les divers détails techniques que nous avons indiqués : oxydation de la solution examinée, appareil et bandes sensibilisées, proportions de zinc et d'acide, développement du papier par l'iodure de potassium.

Sulfate de magnésie

Le sulfate de magnésie est obtenu comme résidu de nombreuses opérations industrielles. On peut le préparer en traitant divers calcaires magnésiens (dolomie par exemple) par l'acide sulfurique.

On a signalé à plusieurs reprises la présence dans du sulfate de magnésie de quantités d'arsenic non négligeables. Les proportions de 0 gr. 32, 0 gr. 47 et 0 gr. 68 par kilogramme, trouvées en 1916 par M. GRIMBERT (88) dans trois livraisons faites à la Pharmacie Centrale des Hôpitaux sont particulièrement considérables : elles correspondaient respectivement, pour une dose purgative normale de 50 grammes, à 0 gr. 066, 0 gr. 097 et 0 gr. 141 d'arséniate de soude, composé qui n'est administré, comme on sait, qu'à la dose de quelques milligrammes.

Aussi, le Doyen de la Faculté de Pharmacie de Paris dû-il alors attirer spécialement sur ce sujet l'attention des pharmaciens, dans une note publiée par les divers organes de la presse pharmaceutique.

Vers la même époque, on a trouvé en Irlande des échantillons contenant plus de 0 gr. 06 d'arsenic par kilog, au lieu de 0 gr. 003 limite fixée par la pharmacopée britannique.

Le Codex de 1908 n'indique pas d'essai pour la recherche de l'arsenic dans le sulfate de magnésie.

La pharmacopée allemande prescrit un essai avec « *un mélange de 1 gr. de sulfate de magnésie pulvérisé et 3 cc. de solution de chlorure stanneux.* » Cette introduction du sel lui-même dans le réactif ne nous a pas paru très recommandable : il est rare, en effet, qu'un tel produit n'apporte avec lui quelques poussières ou impuretés insolubles, et en fait nous n'avons trouvé qu'un échantillon sur trois qui nous donne une solution à peu près limpide, les deux autres étant plus ou moins troubles. Il est donc bien préférable de faire une solution aqueuse qui est soumise à l'action du réactif (10 cc. pour 5 cc. de solution) après avoir été filtrée. En opérant de cette manière, avec le réactif hypophosphoreux, sur 2 gr. de sel exempt d'arsenic, auquel on avait ajouté 0 mg. 05 d'arsenic, la réaction obtenue était tout à fait identique à celle donnée par le tube-témoin correspondant.

La pharmacopée britannique prescrit d'effectuer l'essai par le *papier au bichlorure* en employant 2 grs de produit ; ces 2 grs ne doivent pas donner de tache plus forte qu'une tache étalon de 0 mg. 01, indiquant ainsi que la limite de 5 parties par million n'est pas dépassée. Pour d'autres sels, le sulfate de soude, par exemple, pour lesquels la limite tolérée est seulement de 2 parties par million, on opérera sur 5 grs de produit. D'une manière générale, nous avons pratiqué toutes nos recherches sur une prise d'essai constante, et nous l'avons, à dessein, choisie moins importante. Il est indispensable, en effet, si on veut obtenir des résultats strictement quantitatifs d'éviter dans l'appareil à hydrogène une trop grande concentration saline qui diminue très sensiblement la rapidité du dégagement d'hydrogène : avec 5 grammes d'un sel neutre tel que le sulfate de soude ou le sulfate de magnésie qui ne paraissent pas susceptibles de produire une action d'ordre chimique sur le zinc, il semble que la solution exerce comme une résistance — phénomène lié vraisemblablement à la viscosité du liquide — au dégagement du gaz dont on voit nettement les bulles monter plus lentement du fond à la surface du liquide ; et il faut presque deux fois plus de temps que dans l'eau distillée pour que l'attaque du zinc soit complète par la même quantité d'acide. Aussi, pour une même quantité d'arsenic, on obtient une bande, un peu plus foncée peut-être mais d'au moins 1/10 plus courte qu'avec de l'eau distillée. En opérant sur 1 gr. de produit, l'inconvénient n'existe sensiblement plus ; et il nous a été très facile, en ajoutant à une telle solution, 0 mg. 1, 0 mg. 01, ou 0 mg. 001 d'arsenic, d'en obtenir des bandes correspondant aux bandes-étalons, toujours à moins de 5 0/0 près. Avec la méthode sensible que nous avons décrite, une prise d'essai de 1 gr. reste encore plus que suffisante ; elle est même la plus convenable, puisqu'elle permet en fournissant une tache de 0 mg. 0001 à 0 mg. 1 de doser toutes les teneurs en arsenic comprises entre 0,1 et 100 milligrammes par kilog.

Pour éviter de le répéter à l'occasion de chacun d'eux, nous indiquons ici à propos du sulfate de magnésie, le *mode opératoire* que nous avons employé d'une manière générale pour préparer la « *solution à examiner* » des divers produits analogues qui ne nécessitent pas de précautions spéciales :

« Dissoudre 1 gramme du produit dans 60 cc. d'acide sulfurique pur au 1/5. Ajouter quelques gouttes d'une solution de permanganate de potasse au 1 1000, jusqu'à coloration rose persistante, et faire disparaître cette coloration à l'aide de II ou III gouttes d'une solution d'eau oxygénée au 1 100. Compléter le volume à 75 cc. avec de l'eau distillée. » C'est cette solution qui est introduite dans l'appareil.

Dans trois échantillons de sulfate de magnésie que nous avons examinés par ce procédé; nous n'avons trouvé que des traces d'arsenic, en quantité inférieure à 0 mg. 001 par gramme.

Sulfate de soude

Le sulfate de soude peut être obtenu comme produit secondaire de nombreuses fabrications industrielles. Il est préparé principalement par décomposition du chlorure de sodium par l'acide sulfurique. Si l'acide sulfurique employé est arsenical, on conçoit que le sulfate puisse le devenir également ; mais nous verrons à propos de l'acide chlorhydrique que, dans la pratique l'opération étant faite à une certaine température, l'arsenic se trouve entraîné par les vapeurs d'acide chlorhydrique sous forme de chlorure volatil. Et M. E. HJELT (96) pense que le sulfate en est toujours exempt lorsqu'on a soin d'éviter l'emploi d'un excès d'acide sulfurique.

M. P. CARLES a néanmoins signalé récemment (34) que le sulfate de soude « vétérinaire » était presque toujours suffisamment arsenical pour précipiter abondamment par le nitrate d'argent.

Nous avons eu entre les mains trois échantillons de sulfate de soude « officinal », dans lesquels nous n'avons trouvé que des traces infimes d'arsenic : 0 mg. 20 à 0 mg. 30 par kilog. Un quatrième échantillon, qui nous avait été délivré comme « vétérinaire » n'en contenait qu'à peine 1 milligramme par kilog. La limite tolérée en Angleterre dans le sulfate officinal est de 1 mill. 5 par kilog.

Le Codex français prescrit que « *ce sel ne doit pas donner de taches ou d'anneaux quand on le soumet au traitement par l'appareil de Marsh.* »

L'essai peut être exécuté plus facilement par la *méthode au papier mercurique développé*, en opérant comme nous avons dit pour le sulfate de magnésie.

M. CARLES indique (34) qu'il a trouvé le *réactif hypophosphoreux* « beaucoup moins satisfaisant qu'ailleurs » pour l'essai du sulfate de soude, « peut-être, dit-il, à cause d'une fine poussière insoluble qu'il renferme et dont la séparation est difficile parce qu'il semble que l'arsenic s'y cache en partie sous forme d'arséniate ferrique. » N'ayant pu examiner de sulfate de soude suffisamment arsenical, nous n'avons pas été en mesure d'observer ce fait. Mais nous pensons que le réactif hypophosphoreux a pour l'essai du sulfate de soude — comme pour plusieurs autres sels — un inconvénient plus grave : si, en effet, on traite 5 cc. d'une solution renfermant 2 grammes ou même seulement 1 gramme de sulfate de soude, par 10 cc. d'acide chlorhydrique (ou de réactif), il se produit par double décomposition un abondant précipité blanc de chlorure de sodium, insoluble dans cet acide. Sans doute, en présence d'une quantité importante d'arsenic, ce précipité qui se dépose rapidement au fond du tube n'empêcherait pas de reconnaître une coloration brune de la solution, mais il rend dans tous les cas impossible un examen des dépôts. On pourrait évidemment augmenter la proportion d'eau pour maintenir le sel en solution, mais on diminuerait alors d'autant la sensibilité du réactif. M. FOLGHÉRA, dans une étude sur la « *Recherche de l'arsenic dans les médicaments par l'hypophosphite de soude* » (69) dit avoir dissous 5 grammes de sulfate de soude dans 10 cc. d'eau distillée, filtré et ajouté 10 cc. de réactif. Nous devons noter en premier lieu que le sulfate de soude officinal (à 10 H²O) n'est pas soluble à la température ordinaire dans les proportions qu'il indique; ce sel présente un maximum de solubilité à 33°; mais la dissolution saturée à cette température précipite aux températures supérieures ou inférieures; à 15°, 100 cc. d'eau dissolvent 30 grammes seulement. Nous pourrions faire observer encore que les proportions de 1 partie seulement de réactif pour 1 partie de solution aqueuse sont insuffisantes pour obtenir une réaction satisfaisante. Mais même avec ces proportions, en opérant sur une dissolution saturée à froid de sulfate de soude, et filtrée, nous avons toujours obtenu, par l'addition du réactif, un précipité blanc abondant.

Sulfate de potasse

La recherche de l'arsenic dans le sulfate de potasse n'est pas indiquée par le Codex. A. GAUTIER (81) n'avait trouvé dans ce sel que 0 mg. 06 par kilog. La pharmacopée anglaise y tolère 1 mg. 5. Un échantillon de sulfate de potasse « pur » que nous avons examiné par la *méthode au papier mercurique développé* s'est révélé sensiblement exempt d'arsenic.

Ce sel peut être essayé par le *réactif hypophosphoreux* : en dissolvant 1 gr. dans 5 cc. d'eau distillée chaude, et ajoutant 10 cc. de réactif, nous n'avons pas obtenu de précipité de chlorure de potassium.

Acide chlorhydrique

Dans la préparation de l'acide chlorhydrique par action de l'acide sulfurique sur le chlorure de sodium, tout l'arsenic de l'acide sulfurique est entraîné par l'acide chlorhydrique, à l'état de trichlorure volatil. La teneur en arsenic du produit suit exactement celle de l'acide sulfurique employé, le chlorure de sodium n'étant pas susceptible d'en apporter lui-même une quantité importante.

Nous ne faisons que signaler les différents procédés qui peuvent être employés pour éliminer l'arsenic de l'acide chlorhydrique : séparation à l'état de sulfure en le traitant par l'hydrogène sulfuré (115) ou les sulfures alcalins ou alcalino-terreux (56) — réduction au moyen des hypophosphites de sodium (60) ou de baryum (119) — distillation de l'acide en présence de cuivre métallique (174) ou d'un couple cuivre-étain (175).

L'acide chlorhydrique ordinaire du commerce est toujours arsenifère : on a signalé (96) des acides contenant plus de 5 grammes d'anhydride arsénieux par litre. M. KOHN-ABREST (115) a trouvé 1 gr. 4 d'arsenic par litre dans un acide destiné à être utilisé dans une industrie touchant à l'alimentation. On voit le danger de l'emploi d'un tel acide pour la préparation de la gélatine par exemple qui est effectivement presque toujours arsenicale (118).

Mais l'industrie livre également des acides purs. Cependant — sans doute parce que l'acide chlorhydrique n'est pas

exigé aussi rigoureusement exempt d'arsenic que l'acide sulfurique employé dans les laboratoires de toxicologie — on le trouve — actuellement du moins — relativement moins pur que ce dernier. M. KOHN-ABREST (115-116) dit n'avoir pas réussi en 1916 et 1917, à se procurer de l'acide chlorhydrique exempt d'arsenic; en 1916, les échantillons qu'il a examinés contenaient de 0 gr. 060 à 0 gr. 0024 d'arsenic par litre; en 1917, il a trouvé un acide, contenant seulement 0 mg. 4.

Dans les trois échantillons d'acide « pur » que nous avons eus entre les mains, nous avons nous-même trouvé respectivement : 0 mg. 4, 0 mg. 16 et 0 mg. 08 d'arsenic par kilogramme.

La limite d'impureté arsenicale tolérée par la pharmacopée anglaise dans l'acide officinal est de 3 mg. 8 par kilogramme. On sait que l'acide chlorhydrique peut être pris à l'intérieur comme eupeptique, en solution ou limonade, à une dose de 1 à 4 grammes par jour.

Le Codex prescrit de rechercher l'arsenic dans l'acide chlorhydrique, soit en traitant une solution au 1/10, par l'*hydrogène sulfuré* qui « ne doit donner ni coloration ni précipité » soit par le *chlorure stanneux* qui « ne doit pas donner de précipité même à chaud et après 24 heures ».

Nous avons vu qu'il fallait environ 0 mg. 1 d'arsenic dans 10 cc. de solution contenant 1 gr. d'acide pour obtenir par l'hydrogène sulfuré un précipité bien visible.

Le chlorure stanneux ou le réactif hypophosphoreux sont plus sensibles : les trois acides purs que nous avons examinés ne donnaient pour une prise d'essai de 1 gr. aucune teinte perceptible. Mais dans le cas de l'acide chlorhydrique il est possible d'opérer sur une prise d'essai plus forte : on peut n'employer qu'une partie de réactif pour une partie de l'acide chlorhydrique examiné; en augmentant ainsi la prise d'essai, on augmente proportionnellement la sensibilité de la réaction, capable de déceler alors 2 milligrammes d'arsenic par kilogramme.

Avec 1 gramme d'un acide chlorhydrique ordinaire, le *réactif hypophosphoreux* a donné une coloration brune formant après 24 heures un dépôt bien visible; la coloration rassemblée par le chloroforme indiquait par comparaison avec l'échelle une quantité d'arsenic légèrement supérieure à 0 mg. 05.

Par la *méthode au papier mercurique développé*, 1 gramme

du même acide a produit une tache de 6 centimètres de longueur correspondant à 0 mg. 06 (60 mg. par kilog.).

Si on pratique l'essai par cette dernière méthode — dans le but de pouvoir conserver un témoin, ou pour essayer un acide destiné à être utilisé comme réactif, par exemple — on doit prendre garde, dans le traitement par le permanganate que l'acide chlorhydrique est susceptible d'être lui-même oxydé avec formation de chlore qui retarderait le dégagement et retiendrait même un peu d'arsenic sous une forme non réductible en hydrogène arsénié.

Pour éviter ce fait, nous opérons de la manière suivante : 1 gramme de l'acide chlorhydrique à essayer est dilué dans 60 cc. d'acide sulfurique pur au 1/5; on ajoute un petit cristal d'iodure de potassium ou II à III gouttes de solution au 1/10, puis de la solution de permanganate au 1/1000 jusqu'à apparition d'une légère coloration jaune due à l'iode mis en liberté par le chlore; on fait disparaître cet iode libre en portant à l'ébullition une minute ou deux; et après refroidissement on complète le volume à 75 cc.

Lorsque l'acide chlorhydrique contient lui-même des traces de chlore — ce qui est assez fréquent — le traitement par le permanganate est inutile et l'addition de l'iodure suffit à déterminer dans la liqueur la coloration jaune témoignant que l'arsenic, s'il s'en trouve, existe sous l'état arsénique. Mais il est toujours nécessaire de chasser l'halogène (chlore ou iode) de la solution.

Il serait évidemment plus simple d'essayer directement l'acide, sans oxydation préalable; mais on ne pourrait d'abord avoir dans ce cas la certitude que l'arsenic est sous l'état arsénieux ou arsénique, en sorte qu'un dosage précis ne serait pas possible; mais surtout on se trouverait à la merci d'un dégagement d'hydrogène sulfuré ou phosphoré (on sait que l'acide chlorhydrique contient parfois de l'acide sulfureux).

Pour avoir un essai très sensible il est possible d'opérer, dans les mêmes conditions sur plus d'1 gramme d'acide; en vue d'obtenir sur le papier une bande colorée exactement comparable aux taches-étalons, il suffit de tenir compte que 2 grammes d'acide chlorhydrique à 22° B° correspondent sensiblement, comme valeur en H acide, à 1 gramme d'acide sulfurique à 66° B°. On peut donc remplacer dans l'appareil à hydrogène les 12 grammes d'acide sulfurique par 25 gram-

mes d'acide chlorhydrique qui produisent par action sur la même quantité de zinc un dégagement d'hydrogène absolument comparable. Il faut toujours prendre soin de diluer l'acide dans 40 à 50 cc. d'eau avant de le traiter par le permanganate et de le porter à l'ébullition pour chasser l'iode, afin d'éviter que l'arsenic ne s'y trouve à l'état de chlorure volatil. On peut par ce moyen déceler dans un acide chlorhydrique 0 mg. 004 d'arsenic par kilog.

Chlorure de sodium

De toutes les pharmacopées, seules les pharmacopées française et anglaise prescrivent de rechercher l'arsenic dans le chlorure de sodium officinal : l'une au moyen de l'appareil de Marsh, l'autre par le papier au bichlorure.

L'essai peut être pratiqué par la *méthode au papier mercurique développé* en opérant sur 1 gramme de sel dans les mêmes conditions que pour l'acide chlorhydrique.

Il est difficile de pratiquer un essai convenable avec le *réactif hypophosphoreux* ou le *chlorure stanneux* par suite de l'insolubilité du chlorure de sodium dans l'acide chlorhydrique.

Dans deux échantillons de chlorure de sodium « pur » que nous avons examinés nous n'avons trouvé que 0 mg. 1 d'arsenic par kilog ; et 0 mg. 2 environ dans un échantillon de sel gris de cuisine. Ces chiffres sont très sensiblement ceux qui avaient été indiqués par A. GAUTIER (81).

Il nous paraît utile néanmoins de rappeler à propos du chlorure de sodium qu'en 1827 une certaine quantité d'arséniate de soude ayant été mélangée par erreur à du sel destiné à une boulangerie, cette méprise détermina des symptômes d'empoisonnement chez plus de 400 personnes (31).

Acide azotique

L'acide azotique « pur » du commerce, tel que l'acide officinal, a toujours été purifié par distillation, et ce traitement suffit à le débarrasser à peu près complètement de l'arsenic qui s'y trouverait en effet à l'état d'acide arsénique non volatil. Pour en éliminer les moindres traces — en vue de l'em-

ployer comme réactif, par exemple —, la distillation doit être faite en présence de 1/10 d'acide sulfurique (11).

Dans deux échantillons d'acide « pur », nous avons trouvé moins de 0 mg. 1 par kilogramme. Un acide ordinaire en renfermait un peu plus de 1 mg. par kilogramme.

Il peut être bon de noter ici, comme l'ont signalé SANGER et BLACK (164), qu'un acide nitrique qui ne présentait pas trace d'arsenic en prend quelquefois à la longue dans le récipient en verre où il est conservé.

Le Codex prescrit de rechercher l'arsenic dans cet acide sur le résidu neutralisé de l'évaporation de 10 cc., par formation d'*arséniate d'argent* rouge brique. Nous pensons que cette réaction, assez délicate à exécuter, et qui ne permet pas une appréciation quantitative, pourrait être avantageusement remplacée par l'emploi du *réactif hypophosphoreux*, ou du *papier mercurique développé*.

Il suffit, en effet, après avoir évaporé l'acide au bain-marie, de reprendre le résidu par quelques centimètres cubes d'eau et d'évaporer à nouveau pour chasser toute trace d'acide. On reprendra alors soit par 5 cc. d'eau auxquels on ajoutera les 10 cc. de réactif à l'hypophosphite, soit par 15 cc. d'eau auxquels on ajoutera les 60 cc. d'acide sulfurique au 1/5. Dans le premier cas, si on opère à froid avec addition d'iode, on devra noter seulement que la réaction est un peu plus lente, l'arsenic se trouvant à l'état arsénique. Dans le second, à moins que l'acide sulfurique employé ne soit susceptible de dégager lui-même de l'hydrogène sulfuré, il est, bien entendu, inutile d'oxyder la solution par le permanganate.

Acide borique

Dans la préparation industrielle de l'acide borique on fait intervenir les acides sulfurique ou chlorhydrique ; et leur emploi suffit à expliquer la possibilité d'une contamination arsenicale de ce produit, en dehors de la présence éventuelle d'arsenic dans les matières premières naturelles.

Le Codex prescrit que *la solution aqueuse d'acide borique ne doit pas donner de taches quand on la traite par le procédé de Marsh*. La pharmacopée anglaise utilise sa méthode

générale au papier. Les pharmacopées allemande, italienne, belge n'indiquent aucun essai.

L'essai de l'acide borique par le *réactif hypophosphoreux* est rendu à peu près impossible à cause de la très faible solubilité de ce ceps (1 partie dans 30 parties d'eau à 15°) : si l'on ajoute 10 cc. de réactif à une solution de 1 gr. d'acide borique dans 5 cc. d'eau bouillante, celui-ci précipite immédiatement par refroidissement.

Nous avons examiné quatre échantillons d'acide borique par la *méthode au papier mercurique développé*, en opérant sur 1 gramme et chauffant légèrement pour aider la dissolution dans les 60 cc. d'acide sulfurique au 1/5. Deux échantillons ne contenaient que des traces d'arsenic (0 mg. 5 et 2 mg. par kilog ; les deux autres, par contre, nous ont donné tous les deux une tache de 20 millimètres de longueur, correspondant à 0 mg. 015 d'arsenic, soit 15 mg. par kilog. La tolérance anglaise est seulement de 3 mg. 8.

La confirmation des résultats obtenus ne pouvant être faite avec le réactif hypophosphoreux, nous avons essayé 1 gr. d'un de ces deux échantillons à l'appareil de Marsh, et nous en avons obtenu un anneau qui, par comparaison avec une série d'anneaux connus, pouvait être évalué très sensiblement à la même quantité.

Borate de soude

Notre Codex prescrit d'y rechercher aussi l'arsenic par traitement à l'*appareil de Marsh*. Les pharmacopées anglaise et américaine emploient le papier au mercure. Les autres pharmacopées n'indiquent pas d'essai.

Il semble cependant que le borate de soude soit susceptible de renfermer également de l'arsenic :

Quatre échantillons différents essayés par la méthode au *papier mercurique développé* sur une prise d'essai de 1 gramme nous ont donné les chiffres suivants : 0 mg. 004, 0 mg. 006, 0 mg. 009 et 0 mg. 015, soit pour ce dernier une proportion de 15 milligrammes par kilog qui correspond à un centigramme d'arséniate de soude pour moins de 150 grammes.

La tolérance anglaise est de 3 mg. 8 par kilog.

Pas plus que l'acide borique, le borate de soude ne peut être essayé par le *réactif hypophosphoreux*, car l'acide chlorhydrique le décompose en formant un abondant précipité blanc d'acide borique ou de chlorure de sodium.

Acide phosphorique

La présence d'arsenic dans l'acide phosphorique a été constatée pour la première fois en 1834 par un pharmacien de Berlin ; un autre pharmacien de Berlin eut peu après entre les mains un échantillon qui pour 500 grammes donnait 0 gr. 40 de sulfure d'arsenic.

Deux échantillons d'acide « officinal » que nous avons essayés se sont révélés tout à fait exempts de cette impureté ; un troisième en contenait 0 mg. 1 environ par kilog.

La méthode d'essai indiquée par le Codex est l'*appareil de Marsh*. Mais on peut aussi bien employer notre *méthode au papier* en opérant sur 1 gramme. Nous l'avons vérifié en ajoutant à la solution une quantité connue d'arsenic qui a été exactement retrouvée.

L'essai à l'*hypophosphite* réussit également bien en opérant sur 5 cc.; nous devons noter néanmoins que nous avons obtenu avec deux échantillons un léger louche blanchâtre sur la nature duquel nous ne sommes pas fixé ; ce fait avait été déjà signalé par M. FOLGHERA (69).

Phosphate de soude

Le Codex ne prescrit pas de rechercher l'arsenic dans ce sel. A plusieurs reprises cependant des quantités importantes de cette impureté y ont été signalées (15-168). En 1903, M. BONJEAN (18) a trouvé des échantillons contenant jusqu'à 50 milligrammes d'arsenic pour 100 grammes de phosphate.

Néanmoins, comme l'a fait remarquer M. SCHLAGDENHAUFEN (168), les cristallisations successives qu'on fait subir au phosphate de soude doivent nécessairement contribuer à le purifier et à le rendre moins arsenical que le phosphate de chaux d'où il dérive.

Les pharmacopées allemande, belge et helvétique prescrivent un essai sur 1 gramme avec le *chlorure stanneux*. Nous

avons expérimenté le *réactif hypophosphoreux* en opérant sur 5 cc. d'une solution au 1/5 avec 10 cc. de réactif : ces proportions ne déterminent pas de précipitation de chlorure de sodium.

L'essai avec le *papier mercurique développé* (analogue à celui des pharmacopées anglaise et américaine) se fait également sans difficulté, en opérant sur 1 gramme.

La tolérance en Angleterre est seulement de 1 mg. 5 d'arsenic par kilog ; en Amérique de 7 mg. 5. Deux échantillons de sel « pur » que nous avons examinés contenaient un peu moins de 2 milligrammes par kilog.

Phosphate neutre de calcium

ou phosphate tricalcique

Le Codex indique que le phosphate officinal doit être préparé par double décomposition à chaud et en présence d'ammoniaque, entre le phosphate disodique et le chlorure de calcium.

Il prescrit que *la solution de ce sel dans l'acide chlorhydrique ne doit pas donner de taches par le traitement à l'appareil de Marsh.*

Nous avons effectué la réaction par la *méthode au papier mercurique développé*. Pour préparer la *solution à examiner*, le sulfate de chaux étant insoluble, il est nécessaire de faire une solution chlorhydrique. On emploie, comme nous l'avons dit, 25 grs d'acide et on assure l'oxydation comme nous l'avons indiqué à propos de l'acide chlorhydrique. La méthode est parfaitement exacte dans ces conditions.

Nous avons examiné par ce procédé trois échantillons de phosphate tricalcique en opérant sur 1 gramme. Avec deux de ces échantillons, dont le second était étiqueté « phosphate de chaux précipité », nous avons obtenu des bandes correspondant respectivement à 0 mill. 008 et 0 mill. 015 d'As, la limite tolérée par la pharmacopée britannique étant seulement de 0 mg. 0038 par gramme. Dans le troisième échantillon délivré comme « officinal », la proportion d'arsenic était tellement considérable que la bande de papier mercurique se trouva après 2 ou 3 minutes entièrement colorée en jaune pâle par l'hydrogène arsénié dégagé ; une deuxième, puis une

troisième bandes furent successivement colorées. L'expérience fut alors renouvelée en opérant sur 0 gr. 20 seulement de produit, qui fournirent une tache de 45 millimètres de long correspondant à 0 mg. 04, soit une teneur de 0 mg. 2 par gramme.

Le phosphate tricalcique pouvant être administré à la dose de 10 grammes comme antidiarrhéique (décoction blanche de Sydenham), un tel échantillon serait susceptible d'introduire ainsi accidentellement dans l'organisme 2 milligrammes d'arsenic correspondant à 9 milligrammes d'arséniate de soude. On voit quelle importance peut présenter l'essai de ce médicament.

Nous avons essayé 1 gramme de ce phosphate tricalcique dissous dans 5 cc. d'acide chlorhydrique avec 10 cc. de *réactif hypophosphoreux* ; la coloration brune obtenue fut tout à fait identique à celle donnée par le tube-témoin contenant 0 mg. 2 d'arsenic.

L'échantillon renfermant 0 mg. 015 d'arsenic fut essayé également. Il resta un léger résidu non dissous qui se déposa dès le début de la réaction au fond du tube sous forme de petits grains brun-noirâtres très nets qui auraient fort bien pu être pris à tort pour de l'arsenic. De plus, l'examen fut rendu difficile par le fait que l'échantillon contenait également comme impureté des traces de fer qui produisirent avec l'acide chlorhydrique une coloration jaune assez intense de chlorure ferrique ; par action de l'acide hypophosphoreux, cette coloration s'atténua peu à peu faisant place à une teinte d'un jaune verdâtre due au chlorure ferreux formé par réduction, plus faible mais suffisante pour fausser une légère coloration due à de l'arsenic. Cependant, en traitant la solution après 24 heures, par 1 cc. de chloroforme, on put y rassembler une légère coloration brune, tandis que la solution aqueuse restait colorée en vert.

Le troisième échantillon qui contenait 0 mg. 008 d'arsenic fut essayé en même temps. Après 24 heures, il n'avait donné aucune coloration visible, mais seulement un léger précipité blanc gélatineux analogue à celui produit par l'acide phosphorique.

Phosphate mono-acide de calcium **ou phosphate bicalcique officinal**

Le sel officinal est le sel « préparé à froid » par action du phosphate de soude sur une solution de chlorure de calcium en présence d'acide chlorhydrique.

SCHLAGDENHAUFEN a signalé (168) des échantillons de phosphate bicalcique contenant 0 gr. 3 à 0 gr. 7 d'arsenic par kilog.

Pour l'essai de ce sel, le Codex indique comme pour le phosphate tricalcique le traitement à l'appareil de Marsh.

Les méthodes que nous avons indiquées pour le phosphate tricalcique peuvent être aussi convenablement employées.

Par notre méthode nous avons examiné deux échantillons dans lesquels nous avons trouvé 8 mg. et 12 mg. d'arsenic par kilog.

Phosphate di-acide de calcium **ou Biphosphate de chaux**

On ne trouve pas d'essai indiqué par le Codex pour la recherche de l'arsenic dans ce produit. Il est cependant susceptible de se trouver aussi plus ou moins arsenical, puisqu'un échantillon pris au hasard dans une officine contenait 6 mg. d'arsenic par kilog.

Tout ce que nous avons dit à propos du phosphate neutre et du phosphate mono-acide de calcium peut convenir également au phosphate di-acide.

Glycérophosphate de chaux

Le Codex ne prescrit pas non plus d'essai pour ce composé. En 1904, M. BORDAS (20) n'y a trouvé que des quantités relativement faibles d'arsenic variant de 0 mg. 15 à 0 mg. 30 par kilog.

L'essai du glycérophosphate de chaux peut être fait par le *réactif hypophosphoreux* ou par la *méthode au papier mercurique développé*, exactement dans les mêmes conditions que celui des phosphates. 1 gramme d'un échantillon examiné par ce dernier procédé renfermait 0 mg. 0005 d'arsenic, soit 0 mg. 5 par kilog.

Hypophosphite de soude

Indépendamment de son emploi comme médicament en vue duquel le Codex ne prescrit pas d'essai pour l'arsenic, il nous a paru intéressant d'envisager la recherche de l'arsenic dans ce produit, en raison de son emploi pour la préparation du réactif hypophosphoreux.

A première vue on pourrait penser qu'il ne doit pas en renfermer puisqu'il est utilisé précisément à la précipitation de l'arsenic. Mais, comme l'a fait remarquer SCHLAGDENHAUFEN (168), *dans ces conditions on opère en milieu acide et c'est l'acide hypophosphoreux libre qui décompose l'acide arsénieux ou arsénique ; autre chose est quand il s'agit d'un mélange d'hypophosphite et d'arsénite, celui-ci peut parfaitement exister en raison de la neutralité ou même de l'alcalinité du produit.*

Nous avons essayé par la *méthode au papier mercurique développé* l'échantillon qui nous servait à la préparation de notre réactif hypophosphoreux, et qui, avec de l'acide chlorhydrique pur nous permettait d'obtenir un réactif parfaitement incolore. Dans ce but, pour conjurer une action d'hydrogène phosphoré sur le papier et l'hypophosphite n'étant oxydé que par une quantité assez importante de permanganate, nous lui avons appliqué la méthode d'oxydation indiquée par la pharmacopée américaine :

« Mettre 5 cc. d'une solution aqueuse de sel au 1/25 dans une capsule contenant 3 cc. d'acide nitrique, dilué avec environ 10 cc. d'eau distillée, et évaporer à siccité au bain-marie. » Dans ces conditions, l'hypophosphite se trouve transformée en phosphate et il ne se dégage pas ensuite d'hydrogène phosphoré.

Avec 0 gr. 20 de l'échantillon examiné, nous n'avons obtenu qu'une tache légèrement supérieure à celle donnée par les réactifs seuls dans une expérience à blanc, correspondant à environ 0 mg. 0001, soit 0 mg. 0005 pour 1 gramme.

ALCALIS ET CARBONATES ALCALINS

Ammoniaque

Le Codex ne prescrit pas de rechercher l'arsenic dans l'ammoniaque officinale. A. GAUTIER (81) y a trouvé seulement 0 mg. 01 et 0 mg. 033 par litre. En Angleterre, la tolérance d'impureté arsenicale dans ce produit est particulièrement sévère : 0 mg. 38 d'arsenic par kilogramme.

Nous avons examiné trois échantillons d'ammoniaque « pure » à 22°, par la *méthode au papier mercurique développé*, en diluant 2 cc. dans 8 à 10 cc. d'eau et ajoutant 65 cc. d'acide sulfurique pur au 1/5 (dont 5 cc. pour neutraliser l'alcali). Pour deux échantillons, il a été nécessaire d'ajouter à la solution plus de XX gouttes de permanganate au 1/1000 pour obtenir la coloration rose persistante, et nous avons constaté que la solution introduite sans oxydation préalable dans l'appareil à hydrogène produisait par dégagement d'hydrogène sulfuré un liséré noir foncé très net sur un papier à l'acétate de plomb, ou une légère coloration jaune pâle sur un papier au bichlorure.

Aucun des échantillons examinés ne contenait d'arsenic.

Dans le but d'essayer l'ammoniaque comme réactif, il est possible d'opérer sur une prise d'essai supérieure à 2 grammes, en évaporant au bain-marie la quantité voulue et reprenant le résidu par l'eau et l'acide sulfurique au 1/5. 20 grammes essayés dans ces conditions nous ont donné une réaction inférieure à 0 mg. 0005, soit moins de 0 mg. 025 par kilogramme.

Potasse

Le Codex prescrit qu'une *solution d'hydroxyde de potassium officinal dans l'acide chlorhydrique étendu ne doit donner ni précipité ni coloration par l'acide sulfhydrique, même à chaud (plomb-arsenic)*. Aucune des diverses pharmacopées étrangères n'indique d'essai pour la recherche de l'arsenic dans ce produit.

Si on neutralise 1 gr. de potasse en pastilles par la quantité juste nécessaire d'acide chlorhydrique et qu'on ajoute ensuite

de l'eau distillée pour faire un volume de 5 cc., on obtient par addition de 10 cc. de *réactif hypophosphoreux* un abondant précipité blanc qui rend difficile l'examen d'un dépôt arsenical.

L'essai est exécuté sans difficulté par la *méthode au papier mercurique développé*. Pour cela, on fait une solution de 1 gr. de potasse dans 10 cc. d'eau qu'on introduit dans un petit ballon et à laquelle on ajoute goutte à goutte et en agitant de l'acide sulfurique pur q. s. pour neutraliser (XVI gouttes environ). Ajouter ensuite 60 cc. d'acide sulfurique au 1/5 et, après oxydation par le permanganate, compléter à 75 cc. avec de l'eau distillée.

Deux échantillons de potasse « à l'alcool » que nous avons essayés par ce procédé se sont montrés exempts d'arsenic.

Soude

Aucune pharmacopée n'indique de rechercher l'arsenic dans la soude. Tout ce que nous avons dit à propos de la potasse peut s'appliquer à ce produit. Dans 1 gramme d'une lessive de soude ordinaire, nous avons trouvé 0 mg 02 d'arsenic, soit 2 centigrammes par kilog.

Carbonate et bicarbonate de sodium

Le Codex prescrit de vérifier qu'une *solution aqueuse au 1/10 du premier, saturée puis acidifiée par l'acide sulfurique dilué et traitée dans l'appareil de Marsh ne donne pas de taches arsenicales*.

Il n'y a pas d'essai pour le bicarbonate.

Un essai ne peut être fait par le *réactif hypophosphoreux* : si, en effet, on traite 1 gr. de carbonate par la quantité d'acide chlorhydrique juste nécessaire pour qu'il ne produise plus d'effervescence et qu'on ajoute de l'eau distillée q. s. pour 5 cc., le chlorure de sodium formé se dissout, mais l'addition de 10 cc. de réactif le reprécipite instantanément.

L'essai est exécuté sans difficulté par la *méthode au papier mercurique développé*, en opérant sur 1 gramme. On sature d'abord le sel par l'acide sulfurique dilué, puis on ajoute les 60 cc. d'acide au 1/5.

Les échantillons des deux sels que nous avons examinés

par ce procédé ne contenaient que des traces d'arsenic (moins de 0 mg 5 par kilogramme).

La tolérance anglaise est de 1 mg. 5 seulement par kilogramme. Les autres pharmacopées n'indiquent pas d'essai.

Carbonate de potassium

M. E. CARLSON (35) dit avoir trouvé dans le commerce en 1903 un carbonate de potassium très blanc qui renfermait « *une forte proportion d'arsenic* ».

Il fait remarquer que ce sel tire en partie son origine du suint des moutons, et que ces animaux peuvent avoir été soumis à un traitement arsenical. En raison des emplois multiples du carbonate de potassium (bains, usages domestiques), il pense que les pharmacopées devraient prescrire la recherche de l'arsenic dans ce produit.

Le Codex de 1908 n'indique pas d'essai dans ce but. La pharmacopée anglaise tolère une limite de 1 mg. 5 par kilogramme.

Un échantillon de carbonate de potassium que nous avons essayé par le *papier mercurique développé* s'est montré très sensiblement exempt d'arsenic. L'essai n'est pas possible par le *réactif hypophosphoreux* à cause de la précipitation du chlorure de potassium.

Eau oxygénée

En 1905, M. GRIMBERT (87) a trouvé dans une eau oxygénée 0 gr. 202 d'arsenic par litre, soit 0 gr. 90 d'arséniate de soude. Cette proportion permettait d'obtenir avec le nitrate d'argent avant toute addition d'acide, un précipité rouge brique d'arséniate d'argent. M. GRIMBERT a signalé à ce propos que des eaux oxygénées arsenicales avaient été trouvées déjà à plusieurs reprises à la Pharmacie Centrale des Hôpitaux militaires.

En vue de rechercher cette impureté, le Codex indique un essai avec le réactif hypophosphoreux : « *Chauffez au bain-marie pendant une demi-heure dans un tube à essai, 10 centimètres cubes d'eau oxygénée additionnés de 20 centimètres cubes de la solution chlorhydrique d'hypophosphite de sodium ; il ne devra se produire dans le liquide ni coloration*

brune ni précipité noir. » Ces proportions exigent l'emploi d'un tube à essai de dimensions supérieures à celles des tubes ordinaires ; aussi avons-nous opéré avec 5 cc. d'eau oxygénée et 10 cc. de réactif, proportions qui permettent de déceler 0 mg. 003 par gramme, soit 3 mg. par kilog. La réaction ne doit pas être faite en chauffant à feu nu, ce qui provoquerait un dégagement tumultueux d'oxygène ; elle se fait sans difficulté au bain-marie, la précipitation de l'arsenic semblant seulement un peu plus lente qu'avec l'eau distillée ; elle est aussi un peu moins rapide mais réussit également bien à froid en présence d'iodure dont l'addition détermine seulement la formation d'une forte coloration jaune par mise en liberté d'iode, mais cette coloration disparaît rapidement.

De toutes les pharmacopées étrangères, seule la pharmacopée américaine prescrit de rechercher l'arsenic dans l'eau oxygénée ; elle emploie dans ce but sa *méthode au papier*, en faisant évaporer au bain-marie un mélange de 1 cc. d'eau oxygénée et 1 cc. d'ammoniaque. Il nous a paru plus facile de détruire l'eau oxygénée par le permanganate dans la solution sulfurique obtenue en mélangeant 1 cc. d'eau oxygénée et 60 cc. d'acide sulfurique au 1/5 ; il suffit de 0 gr. 057 de permanganate, soit 5 à 6 cc. de solution au 1/100, pour 1 cc. d'eau oxygénée à 10 volumes. Nous avons vérifié que le procédé permet de retrouver intégralement l'arsenic, en traitant de cette manière 1 cc. d'eau oxygénée préparée à 10 volumes en partant du perhydrol, à laquelle on avait ajouté 0 mg. 01 d'arsenic ; la bande obtenue a été exactement identique à la bande correspondante indiquée par l'échelle.

Nous avons examiné par ce procédé et le *papier mercurique développé* quatre échantillons d'eau oxygénée officinale. L'un était très sensiblement exempt d'arsenic ; dans les trois autres nous avons trouvé respectivement les quantités suivantes pour 1 centimètre cube : 0 mg. 006, 0 mg. 007 et 0 mg. 025. La pharmacopée américaine tolère seulement 0 mg. 0015.

Avec le *réactif hypophosphoreux*, en opérant comme nous l'avons dit sur 5 cc., ces trois échantillons ont donné une réaction positive, particulièrement nette pour le dernier.

ANTIMOINE ET COMPOSÉS

L'antimoine natif renferme presque toujours de l'arsenic et il se trouve souvent accompagné d'un arséniure qui répond sensiblement à la formule $\text{As}^{\circ}\text{Sb}$. Le minéral le plus fréquemment utilisé pour la préparation des composés d'antimoine est le sulfure ou stibine Sb^2S_3 , composé qui renferme également de l'arsenic d'une façon constante.

L'antimoine et l'arsenic sont en effet deux éléments de propriétés chimiques extrêmement voisines et leurs caractères analytiques présentent de nombreux points communs : formation d'hydruure volatil, réduction à l'état métallique, précipitation de sulfure ou d'iodure. Ainsi la présence d'antimoine est-elle dans la recherche de l'arsenic une cause de trouble grave.

Un certain nombre de réactions peuvent être utilisées néanmoins, qui permettent de les distinguer. Le *réactif hypophosphoreux* qui rend possible la caractérisation de faibles quantités d'arsenic en présence de proportions d'antimoine beaucoup plus grandes, celui-ci n'étant précipité que de solutions concentrées, peut être à ce point de vue d'un précieux secours.

On sait que l'hydrogène antimonié donne à l'*appareil de Marsh*, tout comme l'hydrogène arsénié, des taches et anneaux d'antimoine qu'il est facile de distinguer de ceux d'arsenic, mais qui, dans le cas d'un mélange des deux éléments, rendent le problème plus délicat. Nous avons vu également que l'action d'hydrogène antimonié empêche de reconnaître l'arsenic sur le *papier au chlorure mercurique*. Dans le but de pouvoir cependant profiter pour la recherche de l'arsenic dans les composés d'antimoine, des avantages appréciables que ces deux méthodes présentent sur le réactif hypophosphoreux, nous avons cherché un procédé simple qui permette d'isoler dans la « *solution à examiner* » les moindres traces d'arsenic séparées complètement d'une quantité d'antimoine relativement importante.

Nous avons dans ce but expérimenté tour à tour les réactions différentielles de ces éléments : différence de solubilité de leurs sulfures (36-4-78) ou des arsénates et antimonates

alcalins (134) dans des réactifs appropriés — plus grande volatilité du chlorure d'arsenic (57-149) — réactions différentes des deux hydrures (157-97-28) ou des taches et anneaux qu'ils donnent à l'appareil de Marsh (161-179-49-148).

La différence de solubilité des sulfures ou des sels alcalins, tout en étant susceptible d'être utilisée dans certains cas particuliers, ne permet pas une séparation rigoureuse, car le sulfure d'antimoine est légèrement soluble dans l'ammoniaque et l'antimoniade de soude n'est pas complètement insoluble dans l'eau.

L'action respective des deux hydrures sur une solution d'azotate d'argent est intéressante : l'hydrogène arsenié précipite de l'argent réduit à l'état métallique en même temps que l'arsenic passe en solution sous forme d'acide arsénieux ; l'hydrogène antimoné dans les mêmes conditions produit un antimoniure d'argent insoluble dont il est facile de séparer la solution arsénieuse ; mais la caractérisation de traces d'arsenic dans cette solution nécessite une seconde réduction par l'hydrogène naissant.

La caractérisation de l'arsenic dans les taches obtenues à l'appareil de Marsh, par l'azotate d'argent comme l'indique le Codex, ou par tout autre procédé, ne permet pas d'appréciation quantitative.

Aussi, la pharmacopée anglaise a-t-elle recours à une distillation de l'arsenic à l'état de chlorure volatil, mais le premier distillat renfermant toujours un peu d'antimoine entraîné, on doit pratiquer une seconde distillation pour l'en séparer intégralement. Nous avons expérimenté ce procédé qui est tout à fait exact et permet l'isolement des plus faibles traces d'arsenic.

Il nous a paru cependant un peu complexe pour le but que nous nous proposons et nous avons cherché à profiter plutôt d'une réaction dans laquelle l'arsenic diffère encore plus complètement de l'antimoine ; la formation d'**arséniate ammoniac-magnésien**.

De très faibles quantités d'arséniate traitées purement et simplement par la mixture magnésienne ne sont pas précipitées ; mais nous avons dit que la formation de sel ammoniac-magnésien est commune aux arséniates et aux phosphates, et MM. BERTROP (8), VUAFLETT (182-183) et KLING

(108) appliquant cette circonstance à la recherche de l'arsenic dans la bière et dans le glucose, ont montré que la production d'un précipité de phosphate ammoniaco-magnésien dans une liqueur contenant les moindres traces d'acide arsénique provoque un *entraînement* absolument complet de ces traces à l'état d'arséniate ammoniaco-magnésien.

On sait, d'autre part, que les solutions acides de sels d'antimoine précipitent abondamment par l'eau par formation de sous sels ; aussi est-il nécessaire, si l'on veut précipiter l'arsenic en milieu ammoniacal en présence d'antimoine, d'opérer en même temps en présence d'acide tartrique qui empêche la précipitation de ce dernier (161-4).

En partant de ces principes nous avons cherché à mettre au point un procédé simple qui permette d'isoler d'un médicament antimonial, même la plus faible trace d'impureté arsenicale qu'il pourrait contenir. Nous avons obtenu les meilleurs résultats en employant la technique que nous allons exposer :

RÉACTIFS NÉCESSAIRES.

Mixture magnésienne :

Sulfate de magnésie cristallisé.....	8
Chlorhydrate d'ammoniaque.....	15
Ammoniaque à 22°.....	25
Eau distillée.....	Q. s. p. 100 cc.

10 cc. de cette solution précipitent environ 0 gr. 20 de P² O⁵.

A l'aide de cette mixture magnésienne, on prépare une *solution diluée pour le lavage du précipité* :

Mixture magnésienne.....	25 cc.
Acide tartrique au 1/10.....	25
Eau distillée.....	Q. s. p. 100 cc.

Il pourrait sembler que l'emploi de ces deux solutions est susceptible d'introduire accidentellement dans la réaction des quantités d'arsenic plus ou moins importantes, capables d'en fausser le résultat final. Mais si on ne dispose pas de réactifs rigoureusement purs, il est très facile une fois les solutions obtenues d'en éliminer la moindre trace d'arsenic en y ajoutant quelques gouttes d'une solution de phosphate de

soude au 1/10. On laisse déposer le précipité de phosphate ammoniaco-magnésien ainsi formé, qui entraîne avec lui les moindres traces d'arsenic s'il en existe, puis on filtre pour obtenir une solution limpide.

En possession de ces deux solutions, nous avons fait l'expérience suivante :

Dans trois ballons de 100 à 200 cc. on ajoute à 10 cc. d'une solution d'émétique recristallisé exempt d'arsenic des quantités d'acide arsénique correspondant respectivement à 0 mg. 1, 0 mg. 01 et 0 mg. 001 d'arsenic. **Dans chaque solution, on verse ensuite 20 cc. d'acide tartrique au 1/10., 20 cc. d'ammoniaque officinale et 20 cc. de mixture magnésienne. Après agitation, on ajoute goutte à goutte 1 à 2 cc. de solution de phosphate de soude au 1/10** qui produisent dans la liqueur un abondant précipité blanc qu'on laisse reposer quelque temps. **Après dépôt, le précipité est recueilli sur un petit filtre ; la solution doit filtrer parfaitement limpide ; sinon on la repasse sur le filtre à deux ou trois reprises. Lorsque les dernières gouttes de solution d'antimoine se sont écoulées le précipité est, sur le filtre même, lavé à plusieurs reprises avec quelques centimètres cubes de la dilution tartro-ammoniaco-magnésienne, de façon à éliminer toute trace d'antimoine dont la précipitation par l'eau est empêchée par l'acide tartrique, l'ammoniaque et le sulfate de magnésie assurant l'insolubilité complète du précipité lui-même. Après ce lavage le précipité est dissous en faisant passer sur le filtre 65 cc. ⁽¹⁾ d'acide sulfurique au 1 5** auxquels on ajoute enfin 10 cc. d'eau distillée. C'est cette solution qui est introduite dans l'appareil à hydrogène (méthode de Marsh ou méthodes au papier) la préparation demande moins de dix minutes de manipulation.

Ainsi obtenue, elle *renferme tout l'arsenic* à l'état arsénique, avec de petites quantités d'acide phosphorique et de sulfates de magnésie et d'ammoniaque, qui sont sans inconvénient, mais elle *ne contient plus la moindre trace d'antimoine*, comme nous l'avons parfaitement vérifié : sur aucun des trois papiers au chlorure mercurique il ne s'est produit la plus légère coloration grise due à un dégagement d'hydrogène anti-

(1) 5 cc. pour neutraliser l'alcali retenu par le filtre et le précipité.

monié, et nous y avons par contre exactement obtenu les trois bandes correspondant aux quantités d'arsenic introduites.

La méthode est absolument générale et peut être appliquée, comme nous le verrons, à tous les composés d'antimoine.

Antimoine

SÉRULLAS (167) indique qu'il a trouvé dans les régules d'antimoine qu'il a examinés une moyenne de 1/100 d'arsenic, quelques échantillons en contenant 1/50.

Aussi, l'antimoine servant à préparer tous les médicaments à base de cet élément, le Codex prescrit-il d'en pratiquer l'essai pour s'assurer qu'il a été convenablement purifié :

« Transformez le métal en chlorure par dissolution dans l'eau régale ; évaporez à + 100° ; dissolvez le résidu dans l'acide chlorhydrique dilué ; introduisez une petite quantité de la solution dans un appareil de Marsh et produisez à la manière ordinaire des taches noires d'antimoine sur une petite capsule de porcelaine. Oxydez ces taches à chaud par l'acide azotique ; évaporez doucement à siccité ; neutralisez par l'ammoniacal ; évaporez de nouveau à sec ; reprenez par l'eau et versez quelques gouttes d'une solution d'azotate d'argent ammoniacal ; il ne devra pas se produire de précipité : un précipité ou une coloration rouge brique indiquerait la présence d'arsenic. »

La séparation de l'arsenic à l'état d'*arséniate ammoniacomagnésie*, telle que nous l'avons indiquée, qui offre l'avantage de permettre un dosage précis de l'arsenic présent, nous semble pouvoir se faire aussi facilement que cette manipulation. Il suffit, en effet, de dissoudre l'antimoine dans l'eau régale, et après addition de 20 cc. d'acide tartrique, au 1/10, de neutraliser par l'ammoniaque pour effectuer la précipitation. Par ce procédé et la *méthode au papier mercurique développé*, nous avons examiné deux échantillons d'antimoine « purifié » en opérant sur 0 gr. 10. Avec le premier, nous avons obtenu une bande de 8 centimètres correspondant à 0 mg. 08 et présentant exactement la même coloration qu'une bande donnée par une même quantité d'acide arsénique en solution dans l'eau distillée, sans la moindre trace de coloration grise. Avec le second, la quantité d'hydrogène arsénié dégagé était telle-

ment forte que plusieurs bandes ont été successivement jaunies ; nous avons renouvelé l'expérience en opérant encore sur 0 gr. 10, mais prélevant seulement $\frac{1}{5}$ de la solution tartrique, ce qui correspondait à une prise d'essai de 0 gr. 02 d'antimoine. Avec cette solution nous avons encore obtenu une bande de 66 millimètres de long après développement à l'iodure, et parfaitement brune. Ces deux réactions indiquaient pour les deux échantillons une teneur respective de 0 mg. 8 et 3 mg. 5 d'arsenic par gramme.

Pour contrôler la réaction nous avons employé le *réactif hypophosphoreux*. Si l'on veut opérer directement sur la solution de chlorure d'antimoine, il est nécessaire d'en éliminer préalablement l'acide azotique par évaporation à 100° ; la solution obtenue est toujours plus ou moins colorée en jaune au point de pouvoir fausser l'observation d'une légère teinte brune due à une petite quantité d'arsenic ; enfin la réaction peut être difficilement exécutée à froid, car l'addition d'iode produit, par formation sans doute d'iodure d'antimoine (173), une coloration jaune qui diminue peu à peu mais ne disparaît pas toujours complètement ; aussi est-il préférable pour tous les composés d'antimoine d'opérer la réduction au bain-marie bouillant. Le *chlorure stanneux* permet d'opérer à froid. Mais en séparant l'arsenic à l'état d'arséniate ammoniacomagnésien et traitant le précipité sur le filtre par 5 cc. d'acide chlorhydrique au $\frac{1}{2}$ ajouté goutte à goutte, la réaction peut être effectuée toujours sans difficulté ; nous avons obtenu par ce procédé, avec les deux échantillons dont nous avons parlé, une coloration brune correspondant sensiblement dans chaque cas à la proportion d'arsenic révélée par le *papier mercurique développé*.

L'antimoine métallique n'est pas inscrit aux pharmacopées étrangères.

Antimoniade acide de potasse ou Antimoine diaphorétique lavé

Ce composé, appelé improprement oxyde blanc d'antimoine, est préparé en fondant dans un creuset du nitrate de potasse et de l'antimoine purifié. Après refroidissement, la poudre obtenue doit être porphyrisée et lavée à plusieurs reprises avec de l'eau jusqu'à ce que l'eau de lavage ne renferme plus d'azotate de potasse (Codex).

Si l'antimoine employé n'a pas été convenablement purifié, il se forme en même temps de l'arséniate de potasse qui peut être éliminé par les lavages si ceux-ci sont suffisants. Mais il arrive malheureusement que ni l'une ni l'autre de ces deux précautions n'est assurée et c'est ce que nous avons eu occasion de constater en examinant un échantillon d'antimoniate de potasse délivré comme « officinal » qui, traité par l'acide chlorhydrique, produisait un vif bouillonnement et un dégagement abondant de vapeurs nitreuses, en même temps qu'il renfermait 0 mg. 075 d'arsenic dans une prise d'essai de 10 centigrammes, ce qui correspondrait à 3 mg. 3 d'arséniate de soude par gramme. Or, on sait que l'antimoniate de potasse peut être administré à la dose journalière de 5 grammes. MM. DUNSTAN et ROBINSON (58) avaient signalé un échantillon de ce produit contenant « 1.000 parties d'anhydride arsénieux par million », ce à quoi correspond sensiblement celui que nous avons eu entre les mains. Un second échantillon que nous avons examiné n'en renfermait que des traces : 0 mg. 0005 pour une prise d'essai de 1/10 ; l'essai répété sur un gramme a donné 0 mg. 005. Une disproportion aussi grande est en relation avec le soin apporté dans la préparation du produit ; et la présence d'une grande quantité d'azotate de potasse dans l'échantillon arsenical suffisait à montrer que dans le cas particulier celle-ci avait été défectueuse : en observant exactement les précautions indiquées par le Codex, l'antimoniate de potasse peut être obtenu tout à fait exempt d'arsenic.

Pour préparer la « *solution à examiner* » on porte à l'ébullition pendant quelques minutes 0 gr. 10 de produit dans 20 cc. d'eau : l'arséniate de potasse se dissout facilement dans l'eau bouillante en même temps qu'une petite quantité d'antimoniate ; dans la solution séparée par filtration de la partie insoluble, on ajoute 20 cc. d'acide tartrique au 1/10, et on termine la manipulation comme précédemment. Au lieu de 0 gr. 10 on peut prélever une prise d'essai de 1 gr. ou même beaucoup plus importante.

Nous avons contrôlé sur des prises d'essai variées, au moyen du *réactif hypophosphoreux* et en isolant l'arsenic de la même manière, les réactions données par le *papier mercurique développé*. Nous pensons que ce procédé est plus précis que l'essai

indiqué par le Codex : « *Dissolvez 1 gramme d'antimoniate acide de potasse dans un peu d'acide chlorhydrique officinal; étendez de 100 parties d'eau distillée froide; filtrez pour séparer la majeure partie de l'antimoine; recherchez l'arsenic dans le liquide filtré en opérant ainsi qu'il est dit à propos du kermès* », c'est-à-dire par le réactif hypophosphoreux. La dissolution de l'antimoniate de potasse exige, en effet, pour être complète une grande quantité d'acide chlorhydrique; cet essai n'indique pas du reste sur quelle portion des 100 parties de solution aqueuse il convient d'opérer; en supposant que ces 100 parties correspondent à 100 centimètres cubes, étant donné que le réactif hypophosphoreux est appliqué pratiquement à 5 cc. de solution, il faudrait un produit contenant 0 mg. 4 d'arsenic, soit 1 mg. 7 d'arséniate de soude par gramme pour permettre d'obtenir une très légère coloration avec ce réactif. La prise d'essai se trouve considérablement diluée, tandis que le procédé que nous indiquons permet au contraire d'opérer sur une quantité aussi importante qu'on voudra, tout l'arsenic se trouvant concentré sous un très faible volume.

Tri-et Pentasulfures d'antimoine

Le Codex indique de rechercher l'arsenic dans ces deux composés en traitant leur « *solution chlorhydrique filtrée* » soit par l'*appareil de Marsh*, soit par le réactif hypophosphoreux. Il est nécessaire, en effet, de filtrer cette solution chlorhydrique pour en éliminer le soufre précipité. Mais, si on opère simplement dans ces conditions, il reste dans le liquide une grande quantité d'hydrogène sulfuré, qui trouble ensuite les deux réactions. Aussi les pharmacopées italienne, belge et helvétique qui utilisent le *chlorure stanneux* prescrivent de chasser cet hydrogène sulfuré en portant la solution chlorhydrique au bain-marie pendant un certain temps en présence de quelques cristaux de chlorate de potasse qui oxyde l'arsenic par formation de chlore et empêche des pertes par entraînement à l'état de trichlorure (113). Le chlorate de potasse peut être remplacé par quelques gouttes de solution de permanganate de potassium au 1/100. La solution exempte de chlore est ensuite filtrée sur de l'amiant et essayée par le chlorure stanneux.

L'*acide hypophosphoreux* peut être employé dans les mêmes

conditions, mais en opérant comme nous l'avons dit, la réduction à chaud.

La Pharmacopée allemande sépare plus simplement le sulfure d'arsenic par traitement du produit pendant quelques minutes à une température de 50° à 60° par une solution aqueuse saturée à la température ordinaire de carbonate d'ammoniaque ; cette solution dissout le sulfure d'arsenic ; après filtration et saturation de la solution par l'acide chlorhydrique celle-ci ne doit prendre aucune teinte jaune floconneuse dans les six heures. Nous pensons que cette manière de faire est moins exacte car elle ne permet pas de retrouver l'arsenic qui pourrait se trouver dans le produit sous un autre état que celui de sulfure ; elle est relativement moins sensible et surtout elle ne permet pas un examen quantitatif.

La Pharmacopée anglaise emploie sa méthode au papier après séparation de l'arsenic à l'état de trichlorure : « *Dissoudre à chaud 0 gr. 01 de sulfure d'antimoine dans un petit ballon avec 0 gr. 20 de chaux et 5 cc. d'eau. Ajouter ensuite 2 cc. de solution de brome et chauffer de nouveau doucement. Ajouter alors 17 cc. d'acide chlorhydrique et 5 cc. d'eau et chauffer jusqu'à ce que la plus grande partie du brome soit volatilisée, les dernières traces étant chassées par addition d'un léger excès de solution de chlorure stanneux. Adapter le ballon à un appareil distillatoire et distiller 20 cc. ; recueillir le distillat, laver le flacon dans lequel il avait été reçu, ajouter 1 goutte de solution de chlorure stanneux et distiller à nouveau 16 cc. de la solution ainsi obtenue ; ajouter alors au distillat 45 cc. d'eau et quelques gouttes de solution de chlorure stanneux.* »

Le procédé de séparation à l'état d'arséniate ammoniacomagnésien est plus simple : Dans un ballon de 100 à 200 cc. dissoudre 0 gr. 10 de sulfure dans 5 cc. d'acide chlorhydrique officinal ; après dissolution, agiter pour chasser la plus grande partie de l'hydrogène sulfuré et ajouter 1 ou 2 cc. d'acide azotique, qui, par formation de chlore, l'élimine complètement en même temps qu'il oxyde l'arsenic à l'état d'arséniate. La solution est alors additionnée de 20 cc. d'acide tartrique, filtrée pour séparer le soufre et traitée par la mixture magnésienne (v. p. 86).

Nous avons examiné deux échantillons de trisulfure en opérant de cette manière ; le premier contenait 0 mg. 05 d'arsenic

par gramme ; le second produisit avec une prise d'essai de 0 gr. 10 un dégagement d'hydrogène arsénié trop abondant pour être entièrement retenu par la bande ; l'essai a été renouvelé en opérant sur 1/5 de la solution tartrique (ce qui représentait 0 gr. 02 de produit) et on a encore obtenu ainsi une bande de 62 millimètres de longueur correspondant à plus de 0 mg. 06 d'arsenic, soit 3 milligrammes par gramme, la limite tolérée en Angleterre étant seulement de 0 mg. 75 par gramme.

Un échantillon de pentasulfure contenait 0 mg. 07 par gramme.

Ces diverses réactions ont été vérifiées au moyen de l'*acide hypophosphoreux*. Nous pensons que même pour l'emploi de ce réactif, la séparation de l'arsenic à l'état d'arséniate ammoniac-magnésien est préférable au traitement à chaud par l'acide chlorhydrique et le chlorate de potasse.

Kermès

Le kermès officinal, constitué par un mélange de trisulfure d'antimoine et de pyroantimoniate de soude, est le kermès dit de CLUZEL préparé par voie humide en traitant le sulfure d'antimoine pur par une solution de carbonate de soude à la température de l'ébullition. Mais le kermès est préparé également par voie sèche en chauffant un mélange de sulfure d'antimoine naturel et de carbonate de potasse : c'est par ce moyen qu'est préparé le kermès dit de BERZÉLIUS, employé aux usages vétérinaires ; ce kermès contient toujours des quantités importantes d'arsenic et il ne doit en aucun cas remplacer le kermès officinal.

SERULLAS (167) a trouvé 1/300 d'arsenic dans plusieurs échantillons de kermès.

La recherche de l'arsenic dans le kermès peut être effectuée exactement comme dans le sulfure d'antimoine. Le Codex recommande l'essai suivant : « *Pesez 0.50 gramme de kermès et dissolvez dans 10 cc. d'acide chlorhydrique officinal ; chassez l'hydrogène sulfuré par l'ébullition, filtrez sur un tampon d'amiante pour éliminer le soufre et ajouter à la liqueur 10 cc. de la solution chlorhydrique d'hypophosphite de sodium ; le liquide devra rester incolore même après 20 minutes à la température du bain-marie bouillant.* » Nous avons dit à pro-

pos du sulfure d'antimoine que le fait de porter ainsi la solution chlorhydrique à l'ébullition exposait à des pertes par entraînement d'arsenic à l'état de chlorure ; aussi la pharmacopée belge qui emploie ensuite dans les mêmes conditions le réactif au chlorure stanneux pratique l'opération en présence de chlorate de potasse.

Les pharmacopées helvétique et italienne prescrivent de faire bouillir 1 gr. de kermès avec 100 cc. d'eau jusqu'à réduction à 10 cc. et filtrer après refroidissement ; le mélange de liquide concentré à nouveau jusqu'à réduction à 1 cc., et de 3 cc. de solution de chlorure stanneux ne doit pas se colorer dans l'espace d'une heure.

Nous avons avec un même échantillon de kermès comparé les deux méthodes ; la seconde nous a donné une réaction légèrement plus faible que la première ; ce fait se conçoit si on admet que l'arsenic peut se trouver dans le kermès non seulement à l'état d'arséniate de soude mais aussi à l'état de sulfure insoluble dans l'eau ; aussi le procédé semble-t-il moins recommandable. Avec le premier, en opérant sur 1 gr., nous avons au contraire obtenu des résultats correspondant sensiblement à ceux obtenus par la *méthode au papier mercurique développé* en opérant comme pour le sulfure d'antimoine.

Pour pratiquer ces comparaisons nous avons opéré sur un kermès vétérinaire qui renfermait par gramme plus de 3 mgs d'arsenic, soit 13 mg. d'arséniate de soude ; (on sait que le kermès peut être administré à la dose de 0 gr. 50). Trois échantillons de kermès officinal que nous avons essayés ne renfermaient que des traces d'arsenic : 0 mg. 01 à 0 mg. 02 par gramme.

Émétique

L'émétique préparé en chauffant de l'oxyde d'antimoine avec du tartrate acide de potassium peut contenir de l'arsenic quand il a été obtenu en partant d'antimoine impur. SERULLAS (167) a établi cependant que même préparé avec des produits souillés d'arsenic, l'émétique pouvait être absolument exempt de cette impureté si l'on prenait soin de lui faire subir plusieurs cristallisations successives : l'arsenic reste dans les eaux-mères et, *si les cristaux d'émétique qu'on ob-*

tient des eaux-mères retiennent toujours un peu d'arsenic, il n'y est que superposé et non combiné ; en sorte qu'une nouvelle dissolution et une nouvelle cristallisation sagement recommandées par les auteurs ne manquent jamais d'opérer la séparation de tout l'arsenic et de justifier cet axiome : la cristallisation est un moyen d'épuration absolue. » Cette opinion a été récemment confirmée par MM. FONZES-DIACON et FABRE (70 bis) qui ont trouvé « une notable proportion d'arsenic » dans presque tous les échantillons d'émétique qu'ils ont examinés pendant une tournée d'inspection ; après trois cristallisations, ces échantillons ne renfermaient plus d'arsenic. « Il nous semble, ajoutent ces auteurs, que la purification de l'émétique n'est donc pas aussi compliquée qu'on aurait pu le croire, et qu'alors même qu'elle augmenterait légèrement le prix de revient de l'émétique, c'est là une considération dont il convient de ne pas tenir compte, le médicament devant être avant tout un produit pur. »

Le Codex indique que la recherche de l'arsenic dans ce médicament peut être effectuée « selon la méthode de Marsh ou en employant la solution chlorhydrique d'hypophosphite de soude ». Nous avons essayé deux échantillons d'émétique avec ce dernier réactif, en opérant sur 1 gramme dissous dans 5 cc. d'acide chlorhydrique et pratiquant la réduction au bain-marie ; les deux réactions ont été négatives, mais par addition de 0 mg. 02 d'arsenic on a obtenu une légère coloration brune : le réactif peut donc parfaitement convenir à un essai de l'émétique.

Les Pharmacopées américaine et allemande emploient dans les mêmes conditions le *chlorure stanneux* à froid.

Les deux échantillons ont été essayés par la *méthode au papier mercurique développé* en dissolvant 1 gramme dans 20 cc. d'acide tartrique au 1/10, et séparant l'arsenic comme nous l'avons dit : on a ainsi trouvé respectivement 0 mg. 005 et 0 mg. 004.

Après une cristallisation, le premier échantillon renfermait moins de 0mg. 0002 par gramme.

La Pharmacopée britannique, bien qu'elle prescrive de rechercher l'arsenic dans l'émétique, n'indique pas de limite d'impureté pour ce produit.

FER ET COMPOSÉS

ORFILA (143) a signalé en 1840 la présence d'arsenic dans le fer et les sels de fer, et noté en même temps la difficulté qu'on éprouve à l'y caractériser.

THIELE (174) a montré en 1891 que le fer arsenical traité par un acide ne dégage pas tout son arsenic à l'état d'hydrogène arsénié, et LENZ, deux ans plus tard (123) indiquant qu'on ne pouvait en dégager que 10 à 15 0/0, a établi que tout l'arsenic passe bien en solution à un moment donné mais qu'il en est précipité par réduction sous une forme insoluble et non réductible en hydrogène arsénié.

THIELE avait remarqué aussi que dans les mêmes conditions, soumises à l'action de l'hydrogène dégagé du fer et d'un acide, les solutions de sels d'antimoine ne laissent pas dégager la moindre trace d'hydrogène antimoné ; mais que — chose plus curieuse — l'addition d'un sel d'antimoine à une solution arsenicale permet sans qu'il se produise encore d'hydrogène antimoné, un dégagement intégral de l'arsenic de cette solution. Il pensa même avoir là un moyen de caractériser l'arsenic en présence d'antimoine. Nous avons parfaitement vérifié ces faits ; mais la difficulté de préparation de fer exempt d'arsenic et surtout l'infériorité de cet élément par rapport au zinc pour le dégagement d'hydrogène nous ont empêché d'en tirer une application pratique.

Ce qui est important c'est que, si on traite par l'acide azotique après attaque de fer arsenical par un acide le résidu non dissous qui reste dans le flacon à dégagement, on peut caractériser dans la solution après élimination de l'acide azotique des quantités d'arsenic bien supérieures à celles qui ont été dégagées à l'état d'hydrogène arsénié. C'est ainsi que 0 gr. 10 d'un échantillon de limaille de fer qui contenaient en réalité 0 mg. 025 d'arsenic n'ont dégagé en présence d'un excès d'acide qu'une quantité d'hydrogène arsénié correspondant à environ 0 mg. 004 ; et nous avons pu caractériser près de 0 mg. 020 d'arsenic dans le résidu.

En 1905, CHAPMANN et LAW (38) ont établi, comme l'avaient déjà remarqué PARSONS et STEWART (145) que la présence de fer dans le zinc employé pour l'appareil de Marsh suffisait

à empêcher une détermination correcte de l'arsenic. Ces derniers auteurs avaient même indiqué que non seulement le fer à l'état métallique mais encore le fer en solution saline apporte une cause de trouble dans la formation de l'hydrogène arsénié.

En rapprochant d'une part cette opinion et l'essai prescrit par la pharmacopée anglaise pour le sulfate de fer dont l'arsenic doit être séparé par distillation à l'état de chlorure — et d'autre part la proposition faite par A. GAUTIER (80) et adoptée par d'autres auteurs (28) d'utiliser l'entraînement de l'arsenic dans une solution par formation au sein de cette solution d'un précipité d'hydroxyde de fer qui est ensuite introduit à l'état de sulfate dans l'appareil de Marsh, nous avons cherché à établir d'une façon précise l'importance réelle que pouvait présenter pour le dégagement d'hydrogène arsénié la présence d'un sel de fer en solution.

Nous avons tout d'abord examiné un échantillon de sulfate ferreux « pur » dont 1 gramme ne donnait aucun anneau à l'appareil de Marsh et ne produisait même pas sur un papier au chlorure mercurique développé le très faible liseré brunâtre donné par les réactifs seuls dans une expérience à blanc. Nous avons constaté alors que des quantités variables d'arsenic ajoutées à des solutions contenant 1 gramme de ce sulfate de fer ne pouvaient jamais en être dégagées entièrement sous forme d'hydrogène arsénié. Les résultats sont très sensiblement les mêmes, soit que le sulfate ferreux ait été préservé d'une oxydation par l'air, soit qu'il ait été complètement oxydé par le permanganate à l'état de sel ferrique ; et nous avons pu constater que l'hydrogène arsénié est dégagé à peu près aussi rapidement dans le dernier cas, alors même que la solution est encore fortement teintée en jaune.

En opérant avec 1 gramme de sulfate de fer dans de telles conditions, sur 0 mg. 1 d'arsenic on dégage seulement 0 mg. 06 ; sur 0 mg. 05 on retrouve moins de 0 mg. 03 ; sur 0 mg. 01 on ne retrouve que 0 mg. 004 à 0 mg. 005, soit en moyenne la moitié seulement de la quantité présente. Si on opère avec 2 grammes de sulfate ferreux, la différence est considérable : sur 0 mg. 05 on retrouve seulement 0 mg. 01. La quantité d'arsenic retenue est donc proportionnelle à la quantité de fer en présence. Nous l'avons vérifié en opérant en présence de quantités plus faibles de sulfate ferreux : en opérant avec

0 gr. 50, sur 0 mg. 05 on retrouve un peu plus de 0 mg. 03 ; avec 0 gr. 10 sur la même quantité d'arsenic on retrouve presque 0 mg. 004, soit encore néanmoins une différence de plus de $1/5$. L'essai d'un produit comme le sulfate de fer ne pouvant pas être effectué pratiquement sur moins de 1 gramme, on voit qu'il serait impossible en introduisant directement la solution dans l'appareil à hydrogène, d'en dégager sous forme d'hydrogène arsénié plus de 50 0/0 de la quantité présente.

Dans ses expériences, A. GAUTIER (80) opérait sur 5 cc. d'une solution renfermant 30 grammes $\text{Fe}^2 \text{O}^3$ par litre, soit sur 0 gr. 15 de $\text{Fe}^2 \text{O}^3$, correspondant en fer à 0 gr. 90 $\text{SO}^4 \text{Fe}$. 7 H² O. Il dit néanmoins avoir pu retrouver tout l'arsenic à l'appareil de Marsh « *exactement et directement* ».

Pour séparer l'arsenic en vue de le rechercher dans un médicament ferrugineux par dégagement d'hydrogène arsénié, la Pharmacopée anglaise recommande la méthode suivante : « *Dissoudre 5 grammes de sulfate ferreux dans un petit ballon avec 10 cc. d'eau et 15 cc. d'acide chlorhydrique ; ajoutez de la solution de chlorure stanneux dans l'acide chlorhydrique jusqu'à disparition de la coloration jaune. Adaptez le ballon à un réfrigérant et distillez 20 cc. de liquide. Ajoutez au distillat un peu de solution de brome pour oxyder l'acide sulfureux, chassez l'excès de brome par addition de quelques gouttes de solution de chlorure stanneux ; ajoutez enfin 40 cc. d'eau.* »

Nous avons vérifié le procédé qui est parfaitement exact, mais il nous a paru néanmoins un peu complexe et nous avons pensé à le remplacer, comme pour l'antimoine, par la séparation de l'arsenic beaucoup plus rapide et tout aussi sensible à l'état d'arséniate ammoniac-magnésien, entraîné par un précipité de phosphate :

On sait que le fer, en présence de sels ammoniacaux, est précipité par l'ammoniaque à l'état d'hydroxyde ; mais cette précipitation est empêchée aussi par la présence d'acide tartrique. Le procédé que nous préconisons pour le cas du fer revient donc à être exactement le même que pour le cas de l'antimoine (v. p. 86). La solution séparée du précipité de phosphate et arséniate est colorée en jaune mais doit être parfaitement limpide. On lave également le précipité sur le

filtre avec la dilution tartro-ammoniac-magnésienne pour éliminer toute trace de fer et aussi toute trace d'acide azotique s'il en a été employé pour la dissolution du fer. Nous verrons que la méthode est absolument générale ; les sels ferreux, s'il y a lieu, doivent seulement être oxydés par le permanganate à l'état ferrique, pour que l'arsenic s'y trouve en même temps à l'état arsénique.

Fer

Le fer est employé dans les préparations pharmaceutiques sous forme de limaille ou encore sous forme de pointes fines, dites « pointes de Paris ». Le fer du commerce contient toujours de l'arsenic en même temps que du soufre et du phosphore. La limaille officinale doit être obtenue en limant un barreau de fer doux ; elle est ensuite porphyrisée.

Le Codex prescrit d'y rechercher l'arsenic : « *Les pointes de Paris et la limaille de fer introduites dans un appareil de Marsh ne doivent pas produire de gaz fournissant de taches arsenicales* ». Sans rappeler ce que nous avons déjà dit du procédé des taches, nous venons de voir que dans ces conditions on ne retrouve qu'environ 1/10 de l'arsenic présent.

La pharmacopée américaine indique au contraire l'essai suivant : « *Ajouter 20 cc. d'acide sulfurique dilué à 0 gr. 50 de fer placés dans un petit vase couvert ; et après que la réaction s'est poursuivie quelque temps, chauffer le liquide au bain-marie jusqu'à ce que la réaction ait cessé. Recueillir aussitôt le résidu non dissous sur un tout petit filtre et laver le résidu avec de l'eau distillée jusqu'à ce qu'il soit libre d'acide. Faire tomber le résidu dans un vase avec un jet de pissette, et, après y avoir ajouté 0 gr. 25 de chlorate de potassium et 5 cc. d'acide chlorhydrique, évaporer doucement à siccité la solution au bain-marie. Dissoudre le résidu dans q. s. d'eau distillée pour 50 cc. et ajouter 5 cc. de cette solution à 5 cc. d'une solution saturée d'acide sulfureux ; chauffer le liquide au bain-marie pendant quinze minutes jusqu'à ce que toutes traces d'acide sulfureux aient été chassées. Essayer la solution ainsi obtenue.* »

L'essai ainsi pratiqué permet de retrouver une plus grande quantité d'arsenic que celui de notre Codex ; mais, outre sa complexité relative, il ne tient pas compte de l'hydrogène

arsénié (1/10 environ) dégagé au début par action de l'acide sulfurique sur le fer.

La pharmacopée anglaise sépare l'arsenic à l'état de chlorure : « Mettre dans un petit ballon 0,05 gramme de fer avec 0 gr. 10 de chlorate de potasse et 7 cc. d'eau ; ajouter 11 cc. d'acide chlorhydrique, et, quand la réaction a cessé et que tout le fer est dissous, faire bouillir doucement pour chasser le chlore. Ajouter alors de la solution chlorhydrique de chlorure stanneux jusqu'à ce que la couleur jaune disparaisse ; adapter à un réfrigérant et distiller 14 cc. Enfin, ajouter au distillat 50 cc. d'eau. La solution obtenue est alors introduite dans l'appareil producteur d'hydrogène. »

A ces deux procédés nous avons nettement préféré la séparation par entraînement de l'arsenic à l'état d'*arséniate ammoniaco-magnésien*, plus rapide, plus simple — l'opération étant exécutée entièrement à froid — et parfaitement exacte.

Nous avons examiné en opérant chaque fois sur 0 gr. 100 deux échantillons de limaille de fer qui ont été successivement essayés des trois manières suivantes :

1° Le fer est introduit *directement*, à l'état métallique, dans l'appareil à hydrogène, le tube à dégagement étant muni d'un papier à l'acétate de plomb ; ce papier a présenté dans les deux cas, par dégagement d'hydrogène sulfuré, un liseré noir très foncé de plus de 2 millimètres de hauteur sur toute la largeur du rouleau. L'arsenic se trouvant dans le fer sous forme d'arséniure, la bande obtenue est plus étalée que les bandes formées à partir des arséniates. Elle présente en même temps dans sa coloration générale une teinte orangée, semblant due à un dégagement simultané d'hydrogène phosphoré.

2° Le fer est dissous dans l'acide azotique au 1/2 ; de cette manière on n'a pas de pertes par dégagement d'hydrogène arsénié, et l'arsenic est aussi entièrement dissous. L'acide azotique est évaporé au bain-marie en présence d'un peu d'acide sulfurique ; le résidu est repris par l'eau, évaporé à nouveau et repris finalement par l'acide sulfurique au 1/5. On obtient ainsi une solution de *sulfate ferrique* où l'arsenic se trouve à l'état arsénique.

3° L'arsenic est séparé du fer par entraînement à l'état

d'arséniate ammoniaco-magnésien : 0 gr. 10 de fer sont dissous comme précédemment dans 4 à 5 cc. d'acide azotique au 1/2. Après addition d'acide tartrique au 1/10, on ajoute un excès d'ammoniaque et on traite par la mixture magnésienne et le phosphate de soude comme nous avons dit.

Nous avons, avec chacun de ces trois procédés et pour les deux échantillons de fer obtenu respectivement les résultats suivants par la *méthode au papier mercurique développé* :

	A	B
1. Fer métallique :		
bande pâle et orangée	45 ^{mm} = arsenic ?	40 ^{mm} = arsenic ?
2. Sulfate de fer :		
bande normale	32 ^{mm} = arsen. 0 ^{mg} 026	23 ^{mm} = arsen. 0 ^{mg} 017
3. Arsenic séparé du fer :		
bande normale	43 ^{mm} = arsen. 0 ^{mg} 038	31 ^{mm} = arsen. 0 ^{mg} 025

Un essai à blanc, en employant les mêmes quantités d'ammoniaque et de phosphate de soude a donné une réaction correspondant à moins de 0 mg. 0005.

Un essai a été fait par comparaison sur 0 gr. 10 du second échantillon, en séparant l'arsenic à l'état de trichlorure suivant le procédé recommandé par la pharmacopée anglaise. Après oxydation de la solution on a obtenu une bande de 29 millimètres seulement.

Quoiqu'il en soit, on voit que le procédé par *entraînement de l'arséniate ammoniaco-magnésien* convient parfaitement dans le cas du fer.

Nous avons par le même procédé essayé également une « pointe de Paris » mesurant 26 millimètres de longueur et pesant 0 gr. 47. Nous en avons obtenu une bande de 112 millimètres correspondant à environ 0 mg. 14 d'arsenic.

Pour un essai rapide le *réactif hypophosphoreux* ne convient pas à un examen du fer ni des sels de fer : de très petites quantités de cet élément se transformant en chlorure y produisent en effet une coloration jaune qui s'atténue en devenant verte, mais ne disparaît pas complètement et suffit à rendre difficile la perception de petites quantités d'arsenic. Avec 0 gr. 10 de fer dans 5 cc. d'ac. chlorhydrique et 10 cc. de réactif, non seulement l'examen est rendu tout à fait impossible par la coloration jaune intense qui persiste même après

une heure à l'ébullition, mais l'arsenic n'est pas non plus entièrement précipité.

Le réactif au *chlorure stanneux* ne présente pas le même inconvénient, ou tout au moins celui-ci se trouve très atténué : avec 0 gr. 10 de fer et la même proportion de réactif, l'essai peut être pratiqué facilement ; avec 1 gramme il subsiste une coloration vert pâle assez prononcée mais qui n'empêche pas de percevoir le trouble brunâtre produit par une quantité d'arsenic supérieure à 0 mg. 02. La réduction à froid nous a seulement paru un peu plus lente que dans les conditions ordinaires. Avec 0 mg. 1, après 24 heures le dépôt est nettement visible au fond du tube.

La Pharmacopée allemande emploie ce réactif pour l'essai du fer métallique : « 0 gr. 40 de fer pulvérisé et 0 gr. 40 de chlorate de potasse sont traités dans un grand tube à essai par 4 cc. d'acide chlorhydrique. Lorsque l'action est terminée, le mélange est chauffé jusqu'à dégagement du chlore libre, puis filtré. Un mélange de 1 cc. de filtrat (0 gr. 10 de fer) et 3 cc. de solution de chlorure stanneux ne doit prendre dans l'espace d'une heure aucune coloration foncée. » Il est nécessaire dans cet essai d'opérer en présence d'un oxydant comme le chlore qui permet la dissolution de l'arsenic insoluble formé dans l'action du fer sur l'acide. Nous l'avons expérimenté en le pratiquant sur l'échantillon contenant 0 mg. 025 pour 0 gr. 10. Nous en avons obtenu une coloration rose brunâtre extrêmement faible qui peut être considérée comme la limite de sensibilité pratique du procédé.

Les Pharmacopées helvétique et belge prescrivent un essai analogue.

La Pharmacopée anglaise tolère dans le fer officinal une limite d'impureté de 0 mg. 15 d'arsenic par gramme ; les échantillons que nous avons examinés contenaient respectivement 0 mg. 25 et 0 mg 38.

Fer réduit

Le fer réduit est obtenu en chauffant au rouge sombre dans un courant lent et régulier d'hydrogène du sesquioxyde de fer gélatineux déshydraté par calcination ; ce sesquioxyde de fer étant préparé lui-même en traitant du perchlorure de fer par l'ammoniaque, tout l'arsenic que pourraient renfermer

ces deux composés est entraîné dans le produit, comme l'a indiqué A. GAUTIER (80). Mais la plus grande cause de contamination arsenicale du fer réduit est l'hydrogène, qui peut être préparé avec du zinc et de l'acide arsenicaux ; en même temps que l'hydrogène arsénié, il peut se former de l'hydrogène sulfuré et de l'hydrogène phosphoré ; aussi le fer réduit renferme-t-il souvent à côté de l'arsenic un peu de soufre et de phosphore (136). On a signalé (129) des échantillons contenant 12 0/00 et même 10 0/0 d'arsenic.

Chacune des diverses pharmacopées indique pour la recherche de l'arsenic dans le fer réduit le même essai que pour le fer. Tout ce que nous avons signalé à propos du fer reste applicable au fer réduit.

Avec un échantillon de fer réduit en opérant comme nous l'avons dit à propos du fer sur un prise d'essai de 0 gr. 10 nous avons obtenu les résultats suivants :

1. fer métallique :	bande normale	9 millim.	=	arsenic :	0 mg. 005
2. sulfate de fer :	—	34 »	=	—	0 » 028
3. arsenic séparé du fer :	—	40 »	=	—	0 » 035

Dans la première expérience on a obtenu sur le papier à l'acétate de plomb un liseré noir indiquant la présence de soufre ; l'échantillon ne semblait pas contenir de phosphore.

La pharmacopée anglaise tolère, comme pour le fer 0 mg. 15 d'arsenic par gramme ; celui-ci renfermait 0 mg. 35. On peut sans doute tenir compte que le fer réduit n'est pas administré à une dose supérieure à 0,50 gramme et aussi que l'arsenic s'y trouve probablement à l'état d'arséniure difficilement soluble dans le suc gastrique ; nous pensons néanmoins qu'il est facile d'obtenir le fer réduit sensiblement exempt d'arsenic.

Un second échantillon que nous avons eu entre les mains contenait seulement 0 mg. 004 dans 0 gr. 10, soit 0 mg. 04 par gramme.

Sulfate ferreux

Le Codex de 1884 indique pour ce sel le mode de préparation suivant : « On mélange 80 grammes d'eau et 16 grammes d'acide sulfurique et on ajoute peu à peu 10 grammes de tournure de fer ou de pointes de Paris. Quand le dégage-

ment gazeux cesse de se produire à froid, on porte à l'ébullition et on filtre rapidement en évitant autant que possible le contact de l'air. On ajoute au liquide filtré 20 grammes d'acide sulfurique dilué au 1/4 ; on concentre rapidement et on laisse cristalliser au frais... » Industriellement le sulfate ferreux ordinaire est préparé par attaque des vieilles ferrailles. Fer et acide employés peuvent contenir de l'arsenic. D'après ce que nous avons dit, il semblerait cependant que le sulfate de fer ne doive pas en contenir puisque dans la réaction du fer sur l'acide, l'arsenic se trouve soit dégagé à l'état d'hydrogène arsénié, soit précipité sous une forme insoluble ; c'est sans doute la seconde portion d'acide sulfurique ajoutée après que la réaction a cessé qui introduit de l'arsenic soluble susceptible d'être retenu par les cristaux ; dans le sulfate de fer ordinaire, l'arsenic peut d'ailleurs être retenu également sous la forme insoluble si la solution n'est pas séparée par filtration avant la cristallisation.

Le Codex prescrit que « *le sulfate ferreux officinal ne doit pas donner de taches ou anneaux par le traitement à l'appareil de Marsh* ». Nous avons indiqué quelles proportions d'hydrogène arsénié pouvaient être ainsi dégagées suivant l'importance de la prise d'essai.

Nous avons indiqué également le procédé appliqué par la pharmacopée anglaise pour séparer l'arsenic du fer, à l'état de chlorure.

Pour pratiquer plus simplement la séparation à l'état d'*arséniate ammoniaco-magnésien*, nous avons opéré de la manière suivante :

Dissoudre 1 gramme de sulfate ferreux dans 10 à 15 cc. d'acide sulfurique au 1/5 ; après dissolution, ajouter de la solution de permanganate au 1/100 (9 à 10 cc.) jusqu'à coloration rose et faire disparaître cette coloration avec une trace d'eau oxygénée officinale. Ajouter alors 20 cc. d'acide tartrique au 1/10, un excès d'ammoniaque et de la mixture magnésienne, comme précédemment.

En opérant sur 1 gramme nous avons obtenu avec un échantillon de sulfate de fer ordinaire donnant une solution très trouble, les résultats suivants :

Essai direct :	bande 43 mill.	arsenic : 0 mg. 038
Arsenic séparé du fer :	— 66 —	— : 0 mg. 065

En opérant sur 5 grammes, nous avons, après séparation du fer, trouvé respectivement dans un échantillon de sulfate ferreux délivré comme officinal et un échantillon étiqueté « pur » : 0 mg. 015 et 0 mg. 0005, soit 0 mg. 003 et 0 mg. 0001 par gramme.

Aucune pharmacopée étrangère n'indique d'essai du sulfate de fer par le *chlorure stanneux*. Nous avons examiné l'échantillon de sulfate de fer ordinaire par ce réactif :

1° En dissolvant 2 grammes dans 10 cc. d'acide chlorhydrique, filtrant et prélevant 5 cc. ;

2° En traitant 2 grammes par 5 cc. d'acide chlorhydrique et 5 cc. d'acide azotique chassant l'acide azotique au bain-marie et reprenant le résidu par 10 cc. d'acide chlorhydrique, filtrant et prélevant 5 cc.

Dans le premier cas, nous avons eu avec 10 cc. de chlorure stanneux une réaction négative ; dans le second, au contraire, nous avons obtenu une légère coloration brune, correspondant sensiblement aux 0 mg. 065 d'arsenic trouvés dans l'essai par le papier. Il semble donc que dans le sulfate ferreux ordinaire l'arsenic peut se trouver en partie sous une forme soluble seulement par l'action des oxydants ; ce fait est en accord avec ce que nous avons dit à propos de la préparation industrielle de ce produit par attaque des ferrailles. Dans la technique de séparation à l'état d'arséniate ammoniaco-magnésien que nous avons indiquée, le traitement de la solution par le permanganate assure la dissolution de cet arsenic.

Safran de Marsh apéritif

Ce produit est obtenu par réaction entre une solution de sulfate ferreux et une solution de carbonate de soude, puis oxydation, au contact de l'air, du précipité formé.

Le Codex prescrit que *traité à l'état de solution chlorhydrique dans l'appareil de Marsh, il ne doit pas donner la réaction de l'arsenic*.

Pour ne pas introduire de fer dans l'appareil à hydrogène, nous avons pratiqué la séparation de l'arsenic à l'état d'*arséniate ammoniaco-magnésien*, en opérant de la manière suivante : Dans un ballon de 100 à 200 cc. dissoudre 1 gr. de produit dans quelques centimètres cubes d'un mélange à parties

égale d'acides chlorhydrique et azotique et chauffer légèrement pendant quelques instants jusqu'à dégagement abondant de chlore. Après refroidissement, ajouter 20 cc. d'acide tartrique au 1/10, et effectuer la précipitation comme nous avons dit.

Nous avons examiné un échantillon de safran de Mars en opérant successivement : 1° comme l'indique le Codex ; 2° en séparant l'arsenic du fer. Nous avons trouvé respectivement :

1° bande de 33 mm. = arsenic : 0 mg. 03

2° bande de 95 mm. = arsenic : 0.42 environ

D'une manière générale, pour l'essai de tous les sels de fer, même si on ne dispose pas d'un appareil à hydrogène ou si on préfère effectuer l'essai par le réactif hypophosphoreux, nous pensons que dans tous les cas la séparation par entraînement de l'arsenic à l'état d'arséniate ammoniaco-magnésien reste préférable à tout autre procédé, comme le plus sûr et le plus précis.

COMPOSÉS DE BISMUTH

La présence d'arsenic dans les composés de bismuth provient des divers minerais de bismuth qui sont très fréquemment arsenicaux. Il est intéressant de signaler que le bismuth renferme souvent aussi de l'antimoine. On élimine très bien l'arsenic en traitant le bismuth par un excès d'acide azotique à chaud : il se forme de l'arséniate de bismuth insoluble qu'on sépare de la solution d'azotate.

La recherche de l'arsenic dans les sels de bismuth par une méthode basée sur la formation d'hydrogène arsénié (*méthode de Marsh ou méthodes au papier*) est rendue difficile par le fait que les sels de bismuth précipitent par l'eau ou les acides dilués, et surtout que dans l'appareil à hydrogène le bismuth se dépose en couches noires sur le zinc dont il provoque rapidement la passivité.

M. P. CALDWELL (30) a signalé en 1907 qu'il avait eu l'occasion de constater que le bismuth peut donner dans l'appareil

de Marsh des taches semblables à celles de l'arsenic ou de l'antimoine, sans qu'il contienne l'un de ces corps. Nous ne sommes pas en mesure de confirmer ce fait ; mais nous pensons qu'on ne peut dans tous les cas obtenir de bons résultats en introduisant du bismuth dans l'appareil à hydrogène.

De plus, pour l'essai de produits tels que les sous-azotate et azotate neutre, sous-gallate et salicylate, il est nécessaire d'éliminer de la solution examinée l'acide azotique ou l'acide organique de ces composés.

Aussi la pharmacopée anglaise prescrit-elle la séparation de l'arsenic par distillation à l'état de chlorure après avoir d'abord chassé l'acide azotique ou détruit l'acide organique.

D'autre part, on pourrait effectuer simplement l'essai avec un réactif comme l'*acide hypophosphoreux* ou le *chlorure stanneux* : le bismuth n'est précipité, en effet, par réduction à l'état métallique que des solutions concentrées, et en présence d'une grande quantité d'acide chlorhydrique, cette précipitation ne se fait pas (173-189). Mais il est nécessaire ici encore de faire subir au composé un traitement à chaud, assez délicat, pour chasser l'acide azotique ou détruire la matière organique du sous-gallate ou du salicylate qui ne sont pas solubles dans l'acide chlorhydrique ; la solution obtenue en reprenant par l'acide chlorhydrique les résidus d'oxyde de bismuth formé par ces derniers traitements est toujours plus ou moins colorée en jaune et rend un examen assez difficile. Enfin, nous devons signaler que l'essai de composés de bismuth par le réactif hypophosphoreux ne peut être pratiqué à froid avec addition d'iode qui détermine, en effet, la formation d'iodure de bismuth, fortement coloré (173).

Pour tous les motifs que nous venons d'énumérer, nous avons pensé à opérer du même coup la séparation des acides azotique et organiques et du bismuth lui-même en isolant l'arsenic du composé par la méthode très sensible que nous avons déjà employée pour les composés d'antimoine et de fer : l'*entraînement dans un précipité de phosphate ammoniaco-magnésien*.

On sait que le précipité de sous sels formé par l'addition d'eau aux solutions acides de sels de bismuth se distingue de celui formé avec les sels d'antimoine en ce qu'il ne peut être

redissous par l'*acide tartrique* ; mais l'addition préalable de ce composé à la solution acide empêche dans les deux cas le précipité de se former.

La technique que nous avons employée étant la même pour tous les sels de bismuth, nous l'indiquons ici :

« Dissoudre 1 gr. (ou plus si l'on désire) du composé de bismuth dans une petite quantité d'acide chlorhydrique, et ajouter à cette solution 20 cent. cubes d'acide tartrique au 1/10 et de la solution de permanganate de potasse jusqu'à coloration rose. Traiter ensuite la solution par un excès d'ammoniaque 20 cc. de mixture magnésienne et 1 ou 2 cc. de solution de phosphate de soude. Après avoir laissé le précipité se déposer quelque temps, le laver soigneusement sur le filtre avec la dilution tartro-ammoniac-magnésienne ; puis le dissoudre directement dans 65 cc. d'acide sulfurique dilué, compléter à 75 cc. » La solution ainsi obtenue renferme *tout l'arsenic et plus trace de bismuth ni d'acides azotique ou organiques*.

Les lavages doivent être renouvelés à plusieurs reprises, car indépendamment de l'acide azotique, la présence de petites quantités de bismuth dans la solution examinée retarderait en effet par action sur le zinc le dégagement d'hydrogène et empêcherait une détermination quantitative correcte.

Nous avons dit que le sous-gallate et le salicylate de bismuth sont insolubles dans l'acide chlorhydrique ; dans la technique que nous indiquons, le traitement de ces composés par l'acide chlorhydrique donne seulement une suspension trouble, mais l'addition d'acide tartrique détermine immédiatement la dissolution.

Dans le cas du sous-gallate, l'addition d'ammoniaque produit dans la solution une forte coloration rouge.

Si une petite quantité du composé de bismuth a échappé à la dissolution par l'acide chlorhydrique, il est bon de filtrer la solution après l'addition d'ammoniaque et avant l'addition de mixture magnésienne, de façon à obtenir une solution limpide et éviter que du bismuth ne se retrouve ensuite sur le filtre avec le précipité de phosphate et arséniate ammoniac-magnésiens.

Telle que nous l'indiquons, cette manipulation exige un temps moins long que l'élimination de l'acide azotique ou la destruction de la matière organique par la chaleur ; elle nous

paraît pratique et sûre même pour un essai par le *réactif hypophosphoreux* après dissolution du précipité dans un peu d'acide chlorhydrique dilué. Elle est plus simple que le traitement du produit et la distillation de l'arsenic à l'état de chlorure tel que les indique la pharmacopée anglaise. Convenablement appliquée, elle permet d'obtenir par notre *méthode au papier mercurique développé* une détermination quantitative tout à fait précise : nous l'avons vérifié en ajoutant à divers composés de bismuth des quantités connues d'arsenic variant de 0 mg. 001 à 0 mg. 1 ; l'arsenic a pu être chaque fois retrouvé.

Azotate basique de bismuth

On a signalé (31) des échantillons de ce composé renfermant 1 mg. 65 d'arsenic par gramme.

L'essai prescrit par la pharmacopée française se fait au moyen du réactif hypophosphoreux : « *Chauffez 0 gr. 50 d'azotate basique de bismuth officinal avec 2 grammes d'acide sulfurique concentré, de manière à chasser l'acide azotique. Dissolvez le résidu dans 10 cc. de solution chlorhydrique d'hypophosphite de sodium et chauffez doucement ; il ne devra se produire aucune coloration brune.* »

Les pharmacopées allemande, américaine et italienne chassent l'acide azotique en calcinant le sel sans addition d'acide sulfurique et reprennent le résidu par le réactif au *chlorure stanneux*.

Nous avons expérimenté les deux méthodes et il nous a paru qu'il était plus facile d'obtenir une solution incolore avec le procédé français. Il est nécessaire seulement de chauffer assez longtemps pour bien chasser tout l'acide azotique et nous pensons qu'il est même prudent, après refroidissement, de reprendre par l'eau le résidu sulfurique pour détruire le sulfate acide de nitrosyle formé dans ces conditions, puis de chauffer à nouveau. Nous n'avons pu néanmoins, en opérant sur 0 gr. 50 de produit obtenir de coloration brunâtre bien nette avec un échantillon de sous-nitrate de bismuth renfermant 0 mg. 038 d'arsenic par gramme ; après deux jours seulement un faible précipité brun était visible au fond du tube.

L'essai de la pharmacopée anglaise est le suivant : « *Chauffer 5 grammes dans une capsule de porcelaine avec 2 cc.*

d'acide sulfurique, jusqu'à dégagement de fumées blanches ; on laisse refroidir ; on ajoute 5 cc. d'eau et on chauffe de nouveau jusqu'à dégagement de fumées blanches. Après refroidissement on dissout le résidu dans 20 cc. d'eau et 10 cc. de solution de chlorure stanneux dans l'acide chlorhydrique. On transvase dans un petit ballon qu'on adapte à un appareil distillatoire, et on distille 20 cc. ; on ajoute au distillat un peu de solution de brome pour oxyder l'acide sulfureux formé en petite quantité ; on chasse l'excès de brome par quelques gouttes de solution de chlorure stanneux et on ajoute 40 cc. d'eau chaude. » La solution est alors introduite dans l'appareil à hydrogène.

Nous avons vu que ce procédé de séparation de l'arsenic est très sensible mais en raison de sa complication relative nous lui avons préféré l'isolement à l'état d'*arséniate ammoniacomagnésien* dans les conditions que nous avons indiquées.

Nous avons par ce moyen examiné trois échantillons de sous-nitrate de bismuth, en opérant sur 1 gramme. Par la *méthode au papier mercurique développé*, nous avons dans chacun de ces échantillons trouvé respectivement : 0 mg. 006, 0 mg. 010 et 0 mg. 038 d'arsenic ; soit, pour ce dernier échantillon, une teneur correspondante en arséniate de soude de 0 mg. 17 par gramme ; or, on sait que le sous-nitrate de bismuth peut être administré à la dose de 20 grammes et plus. La tolérance anglaise est seulement de 0 mg. 0015 d'arsenic par gramme.

Azotate neutre de bismuth

Les prescriptions des diverses pharmacopées sont les mêmes que pour l'azotate basique. En opérant de la même manière, nous avons trouvé dans deux échantillons : 0 mg. 004 et 0 mg. 008 par gramme.

Oxyde de bismuth hydraté

Ce composé est inscrit seulement à la pharmacopée française qui prescrit d'y rechercher l'arsenic « *comme il a été dit pour l'azotate basique de bismuth* ». De plus, il est indiqué que « *la solution d'oxyde de bismuth dans l'acide azotique*

dilué ne doit pas précipiter à chaud par le molybdate d'ammonium (phosphates-arséniate). »

Nous avons vu que d'une façon générale la formation d'arsénio-molybdate d'ammoniaque permet de caractériser 0 mg. 1 d'arsenic dans 10 cc. d'acide azotique et 20 cc. de réactif molybdique ; mais la production dans les mêmes conditions d'un précipité jaune étant commune aux arséniate et aux phosphates, cette réaction ne permet pas une conclusion sûre.

Le Codex prescrit d'effectuer l'essai de l'oxyde de bismuth par le réactif *hypophosphoreux* comme dans le cas de l'azotate, c'est-à-dire après avoir chauffé le produit avec l'acide sulfurique, pour le cas sans doute où n'ayant pas été préparé comme il est prescrit en présence de glycérine il renfermerait de l'azotate. Effectivement nous avons constaté dans les deux échantillons que nous avons examinés la présence d'acide azotique ; et l'addition de 0 mg. 1 d'arsenic à une solution pure et simple de 0 gr. 50 d'oxyde de bismuth dans 5 cc. d'acide chlorhydrique n'a pas produit de coloration brune à froid après plusieurs heures ni à chaud après vingt minutes, avec 10 cc. de réactif hypophosphoreux.

Après isolement de l'arsenic à l'état *d'arséniate ammoniacomagnésien*, nous avons par la *méthode au papier mercurique développé* trouvé respectivement dans les deux échantillons examinés : 0 mg. 002 et 0 mg. 003 par gramme.

Sous-gallate de bismuth

L'essai prescrit par le Codex est le suivant :

« *Décomposez par la chaleur 1 gramme de gallate de bismuth ; calcinez à plusieurs reprises le résidu après l'avoir imbibé d'acide azotique ; chauffez le produit avec 2 grammes d'acide sulfurique concentré pour chasser l'acide azotique ; dissolvez le résidu dans 10 cc. de solution chlorhydrique d'hypophosphite de sodium ; il ne devra pas se produire de coloration brune.* »

L'essai de la pharmacopée américaine est sensiblement le même, la réduction étant ensuite opérée par le chlorure stanneux.

Nous n'avons pu réussir à obtenir ainsi une solution qui ne fût plus ou moins colorée en jaune et nous pensons que dans

un tel essai une conviction ne peut être acquise que par l'examen après dépôt de l'arsenic au fond du tube.

Dans un essai par addition de 0 mg. 1, la réaction nous a également paru un peu moins sensible qu'en l'absence de bismuth.

Les pharmacopées allemande et helvétique se contentent d'indiquer que *si on agite 1 gramme de sous-gallate de bismuth avec 3 cc. de solution de chlorure stanneux, la couleur jaune pâle du mélange ne doit pas devenir plus foncée*. Nous considérons que l'examen dans un tel mélange jaune et trouble d'un léger louche brunâtre dû à de l'arsenic est rendu tout à fait difficile.

La pharmacopée italienne fait séparer l'arsenic à l'état de sulfure : « *Traiter par un courant d'hydrogène sulfuré 0 gr. 50 de sous-gallate en suspension dans 50 à 60 cc. d'eau distillée tiède ; laisser refroidir ; décanter ; filtrer le sulfure de bismuth ; laver ; traiter par 5 à 10 cc. d'ammoniaque ; filtrer. Le filtrat acidulé par l'acide chlorhydrique ne doit pas jaunir ni laisser déposer de précipité jaune.* » Nous avons constaté que la solution ammoniacale obtenue dans ces conditions est toujours colorée par entraînement d'une certaine quantité de bismuth, et nous pensons que cette manipulation peut être avantageusement remplacée par la séparation de l'arsenic comme nous l'avons dit sous forme d'*arséniate ammoniacomagnésien* (v. p. 186 et 107).

Dans un échantillon de sous-gallate que nous avons examiné par ce procédé et la *méthode au papier mercurique développé*, nous avons trouvé 0 mg. 007 d'arsenic par gramme.

Salicylate de bismuth

Les diverses pharmacopées indiquent pour le salicylate le même essai que pour le sous-gallate. Ce que nous avons dit à propos de ce produit est également applicable ici.

La pharmacopée anglaise à laquelle le sous-gallate n'est pas inscrit, emploie pour le salicylate la méthode suivante : « *Dans une capsule de porcelaine on fait une pâte avec 5 grs de produit, 1 gr. de chaux et 5 cc. d'eau ; on sèche et on calcine avec précaution ; on dissout le résidu dans 20 cc. d'acide chlorhydrique bromé et 10 cc. d'eau ; on transvase dans un petit ballon et on ajoute de la solution de chlorure*

stanneux pour chasser l'excès de brome. On adapte à un appareil distillatoire et on distille 20 cc. On ajoute au distillat 20 cc. d'eau chaude, et 3 gouttes de chlorure stanneux. » On introduit alors la solution dans l'appareil à hydrogène. L'addition de chaux indiquée au début de cet essai a pour but d'assurer la destruction de la matière organique sans perte d'arsenic (83) ; on pourrait aussi, dans le même but, employer la magnésie (171-114).

Nous avons comparé cette méthode et notre méthode de séparation à l'état d'*arséniate ammoniaco-magnésien*, et nous en avons pour un même échantillon de salicylate de bismuth obtenu très sensiblement le même chiffre : 0 mg. 004 d'arsenic par gramme. Mais nous estimons que l'isolement de l'arsenic par le procédé que nous préconisons est préférable car il dispense de la calcination du produit et de la distillation subséquente, et se trouve être par là plus simple et plus rapide.

COMPOSÉS ORGANIQUES

Acide acétique

L'acide acétique peut contenir de l'arsenic provenant de l'acide sulfurique employé au cours de sa préparation pour décomposer l'acétate de sodium.

Le Codex prescrit que l'acide acétique *ne doit pas donner de taches quand on le traite selon la méthode de Marsh*. Nous avons vérifié que l'introduction d'acide acétique dans l'appareil à hydrogène — indiquée également par la pharmacopée anglaise — n'apporte aucun trouble dans le dégagement d'hydrogène arsénié : en ajoutant à la solution des quantités connues d'arsenic, la réaction obtenue correspond exactement à l'arsenic introduit.

Nous avons donc pratiqué l'essai en opérant comme pour un acide minéral, par la *méthode au papier mercurique développé* : Diluer 1 gramme d'acide acétique dans 60 cc. d'acide sulfurique au 1/5 ; ajouter à froid de la solution de permanganate au 1/1000 jusqu'à coloration rose qu'on fait disparaître par addition d'une ou deux gouttes d'eau oxygénée. Compléter

à 75 cc. avec de l'eau distillée. Deux échantillons d'acide acétique n'ont donné par ce procédé que le faible liséré brun produit par les réactifs seuls dans une expérience à blanc.

L'essai peut être effectué également sans difficulté avec le *réactif hypophosphoreux* en opérant sur 5 cc. d'acide acétique et 10 cc. de réactif. Les pharmacopées belge et italienne emploient le chlorure stanneux dans des conditions analogues.

Acétate de sodium

Les pharmacopées française et américaine prescrivent de rechercher également l'arsenic dans ce composé.

Nous avons pratiqué l'essai de la même manière que pour l'acide acétique après avoir dissous 1 gr. de sel dans 60 cc. d'acide sulfurique au 1/5.

L'essai de l'acétate de sodium ne peut être pratiqué correctement par le *réactif hypophosphoreux* par suite de la précipitation de chlorure de sodium.

Deux échantillons de ce produit que nous avons examinés ne contenaient pas d'arsenic.

Acide citrique

L'acide citrique est préparé en saturant par de la craie ou de la chaux le jus de citron fermenté, puis décomposant le citrate de calcium par l'acide sulfurique.

Le Codex prescrit d'y rechercher l'arsenic de la manière suivante : « *Un soluté aqueux au dixième de cet acide, saturé par la lessive de soude et additionné d'acide chlorhydrique, ne doit pas se colorer par l'hydrogène sulfuré (arsenic-plomb-cuivre).* »

La pharmacopée anglaise fait introduire directement l'acide citrique dans l'appareil producteur d'hydrogène. Nous avons examiné deux échantillons dans ces conditions par la *méthode au papier mercurique développé* ; nous n'y avons pas trouvé d'arsenic pour une prise d'essai de 1 gramme ; mais nous avons vérifié que la présence de l'acide citrique dans la solution ne troublait nullement le dégagement d'hydrogène arsénié, en y ajoutant des quantités connues d'arsenic qui ont été chaque fois retrouvées.

L'oxydation par le permanganate de la solution obtenue en

dissolvant 1 gramme d'acide citrique dans 60 cc. d'acide sulfurique au 1/5 se fait sans difficulté à froid comme pour un acide minéral ; l'acide citrique n'exerce d'action sensible sur le permanganate que si on élève la température.

Nous avons expérimenté également l'action du *réactif hypophosphoreux* en présence d'acide citrique ; par addition de 0 mg. 05 et 0 mg. 1 d'arsenic à une solution de 1 gr. de ce composé dans 5 cc. d'eau, nous avons obtenu après quelque temps à froid en présence d'iode les réactions normalement correspondantes. Le réactif peut donc aussi être convenablement utilisé à la recherche de l'arsenic dans ce produit. On pourra ainsi déceler facilement 0 mg. 02 d'arsenic par gramme.

La pharmacopée anglaise se montre particulièrement sévère pour l'essai de l'acide citrique : elle y tolère seulement 0 mg. 001 d'arsenic par gramme.

Acide tartrique

L'acide tartrique est généralement obtenu en décomposant par l'acide sulfurique étendu un tartrate de calcium obtenu en partant de la crème de tartre des vins.

DUCHER (56) dit y avoir trouvé 0 gr. 08 d'arsenic par kilogramme (0 mg. 08 par gr.). KOHN-ABREST (115) signale que les différents échantillons d'acide tartrique qu'il a examinés en 1916 contenaient tous de l'arsenic, il n'en a plus trouvé en 1917 (116).

Le Codex indique pour l'acide citrique le même essai par l'hydrogène sulfuré que pour l'acide tartrique, en précisant cette fois que l'essai doit être pratiqué sur 1 *gramme d'acide tartrique dissous dans 5 grammes d'eau distillée*. Cet essai permettrait de caractériser 0 mg. 05 d'arsenic, soit 0 gr. 05 par kilogramme par formation d'un léger louche jaunâtre ; mais la réaction est susceptible de se trouver faussée par la présence dans l'acide tartrique d'autres métaux tels que le plomb ou le cuivre donnant par l'hydrogène sulfuré un précipité de sulfures noirs.

La pharmacopée anglaise prescrit le même essai et tolère la même limite d'impureté que pour l'acide citrique.

Nous avons, en procédant également de la même manière, examiné par notre méthode deux échantillons d'acide tartri-

que dans lesquels nous n'avons trouvé que des traces d'arsenic : 0 mg. 1 et 0 mg. 2 par kilog.

L'essai peut être pratiqué simplement par le *réactif hypophosphoreux* dans les conditions que nous avons indiquées pour l'acide citrique.

Tartrate de potasse

La recherche de l'arsenic dans la crème de tartre n'est pas indiquée par le Codex. On y a signalé cependant la présence de cette impureté qui proviendrait du mutage des tonneaux avec du soufre arsenifère (31).

La pharmacopée anglaise tolère dans ce sel 2 mg. d'arsenic par kilog. Un échantillon que nous avons examiné par la *méthode au papier mercurique développé* n'en contenait sensiblement pas pour une prise d'essai de 1 gramme.

L'essai du tartrate de potasse peut être pratiqué au moyen du *réactif hypophosphoreux*. Il n'est, seulement, pas possible dans ce cas d'en préparer d'abord une solution aqueuse à cause de sa très faible solubilité dans l'eau (1/250) ; mais l'addition d'acide fort donne de l'acide tartrique soluble : en employant les proportions de 1 gr. de produit, 5 cc. d'eau et 10 cc. de réactif, on obtient une solution de laquelle le chlorure de potassium n'est pas précipité.

Glycérine

En 1902, M. BOUGAULT (21) a attiré l'attention des pharmaciens sur la présence assez fréquente de l'arsenic dans la glycérine. « Bien que ce médicament, dit-il, soit surtout destiné aux usages externes, une partie est prise à l'intérieur souvent à doses élevées, soit en nature, soit dans diverses préparations ; la présence d'arsenic ne saurait donc y être tolérée. » JOROSCHKY avait déjà observé les symptômes de l'intoxication arsenicale chez un diabétique ayant pris des quantités considérables de glycérine (160).

M. BOUGAULT a trouvé dans plusieurs glycérines destinées aux usages pharmaceutiques une quantité d'arsenic correspondant à 0 gr. 05 d'acide arsénieux par litre.

En 1904, M. BORDAS (20) qui a examiné plusieurs échantillons de glycérines pharmaceutiques et industrielles a trouvé

seulement : dans les premières 0 gr. 00005, 0 gr. 0005 et 0 gr. 001 ; et dans les secondes 0 gr. 0003 et 0 gr. 0015 d'arsenic par kilog.

En 1906, MM. GALIMARD et VERDIER (75) ont signalé que les glycérines dites pures renferment généralement des traces d'arsenic sous forme de composés non décelables directement par l'appareil de Marsh ; cet arsenic se trouverait à l'état d'éther arsénieux et devrait être d'abord détruit par hydrolyse pour pouvoir être caractérisé. MM. GALIMARD et VERDIER disent avoir ainsi trouvé des traces d'arsenic dans toutes les glycérines dites pures qu'ils ont soumises à l'analyse.

En conclusion de leurs travaux le Codex de 1908 a prescrit l'essai suivant : « *Mélangez dans un ballon 50 cc. de glycérine avec 100 cc. d'eau et 10 grs d'acide sulfurique dilué ; adaptez au ballon un réfrigérant à reflux, puis faites bouillir ce mélange pendant dix heures. Après refroidissement, le liquide ne devra pas donner de taches par le traitement à l'appareil de Marsh.* » L'essai n'indique pas sur quelle portion de liquide il convient d'opérer.

Les pharmacopées britannique de 1914 et anglaise de 1916 font pratiquer l'essai de la glycérine en introduisant directement le produit dans l'appareil à hydrogène.

Nous avons examiné deux échantillons A et B de glycérine officinale par notre méthode très sensible au *papier mercurique développé*, en opérant successivement des quatre manières suivantes :

1° Introduction de la glycérine dans l'appareil sans traitement préalable.

2° Traitement préalable par le procédé du Codex. Après 10 heures d'ébullition dans les conditions indiquées, nous avons constaté qu'une quantité de liquide correspondant à 1 gramme de glycérine était encore susceptible de réduire à chaud en milieu sulfurique 4 grs environ de permanganate de potasse.

3° Destruction de la matière organique par la méthode azoto-sulfurique en présence de manganèse, indiquée pour la glycérine par M. Denigès (50).

4° Séparation de l'arsenic par entraînement dans un préci-

pité de phosphate ammoniaco-magnésien dans les conditions que nous avons décrites à propos des composés d'antimoine et de bismuth, mais sans qu'il soit nécessaire bien entendu d'opérer en présence d'acide tartrique. Un essai des réactifs à blanc a donné une réaction correspondant à environ 0 mg. 0002 d'arsenic.

Chaque prise d'essai a été finalement rapportée exactement à 1 gramme ; et nous en avons, pour les deux échantillons A et B, obtenu respectivement les résultats suivants :

1. Examen direct :	0 mg. 0010	0 mg. 0060
2. Après hydrolyse :	0 mg. 0020	0 mg. 0120
3. Après destruction :	0 mg. 0025	0 mg. 0120
4. Arsenic isolé :	0 mg. 0025	0 mg. 0120

Nous avons constaté qu'en ajoutant à 1 gramme de glycérine des quantités connues d'arsenic sous une forme minérale, et examinant directement la solution, le dégagement d'hydrogène se trouve ralenti par la présence de glycérine et on n'obtient même après six heures de réduction qu'environ les 2/3 de l'arsenic introduit.

En présence de quantités plus grandes de glycérine, le rendement est encore plus faible.

Ce fait suffirait peut-être à expliquer comment l'hydrolyse ou la destruction de la matière organique permettent de retrouver de l'arsenic dans des glycérines qui essayées directement n'avaient pas donné d'anneau à l'appareil de Marsh.

Quoi qu'il en soit, on voit que la glycérine ne doit pas être introduite directement dans l'appareil à hydrogène comme l'indiquent les pharmacopées anglaise et américaine. Il semble, d'autre part, que l'entraînement de l'arsenic à l'état d'arséniate ammoniaco-magnésien permette, par un moyen rapide, de retrouver tout l'arsenic qui peut y être décelé après destruction de la matière organique.

Par ce procédé nous avons examiné un troisième échantillon de glycérine qui renfermait 0 mg. 008 d'arsenic par gramme. Une glycérine industrielle contenait 0 mg. 025 par gramme. La pharmacopée anglaise tolère seulement 0 mg. 004 par gramme.

Les pharmacopées allemande, belge, helvétique et italienne font essayer plus simplement la glycérine par le réactif au

chlorure stanneux. Nous avons expérimenté sur les divers échantillons l'action du *réactif hypophosphoreux* dans les conditions indiquées par M. BOUGAULT (21) en opérant sur 5 cc. soit 6 gr. 30 de glycérine et 10 cc. de réactif. Nous avons obtenu avec chacun une réaction qui nous a paru sensiblement proportionnelle à la quantité d'arsenic indiquée par les expériences précédentes. Nous avons seulement observé que l'examen pur et simple de la coloration ainsi obtenue ne permettait pas une appréciation tout à fait exacte de l'arsenic par comparaison avec des colorations obtenues dans l'eau distillée. Nous avons constaté en effet qu'après dépôt de l'arsenic au fond du tube, le liquide clair surnageant reste plus ou moins légèrement coloré en jaune ; et nous avons été amené à observer que l'acide chlorhydrique pur produit par ébullition avec de la glycérine une coloration jaune ou brune plus ou moins foncée ; la coloration ainsi produite nous a, pour chacun des quatre échantillons examinés, semblé nettement en rapport avec la quantité d'arsenic qu'ils renfermaient ; nous l'avons obtenue avec des acides chlorhydriques « purs » d'origines différentes. Il ne s'agit pas là pourtant d'arsenic métalloïdique ; le liquide coloré reste limpide et ne produit pas de dépôt d'arsenic, ni par le repos ni par entraînement au chloroforme qui reste dans ce cas tout à fait incolore. L'essai de la glycérine par le réactif hypophosphoreux permettant de déceler facilement une quantité d'arsenic correspondant à 0 mg. 003 par gramme, pourra néanmoins dans la plupart des cas paraître plus simple qu'une destruction de la matière organique ou l'isolement de l'arsenic indispensables pour une recherche quantitative par une des méthodes basées sur la formation d'hydrogène arsénié.

CONCLUSION

La présence d'arsenic dans des produits chimiques pharmaceutiques a été maintes fois signalée. Au cours de ce travail nous avons examiné un certain nombre de médicaments d'origines diverses. Dans plusieurs nous avons trouvé des proportions d'arsenic qui sont loin d'être négligeables ; dans un phosphate de chaux, par exemple, nous avons décelé une quantité de ce toxique correspondant à une proportion de 16 milligrammes d'arséniate de soude pour une dose thérapeutique de dix grammes ; dans un antimoniate de potasse, une proportion de 16 milligrammes pour une dose de cinq grammes. Une telle impureté, aussi dangereuse, ne saurait être tolérée dans un produit officinal et sa présence éventuelle justifie pleinement le souci des pharmacopées de fournir au pharmacien un moyen d'essai pratique et sûr.

**

Reprenant l'étude systématique de cette question, nous avons examiné en détail les différentes méthodes analytiques indiquées dans ce but par les diverses pharmacopées française et étrangères. Nous avons, à propos de chacune, exposé les avantages ou les inconvénients comparés que nous avons rencontrés dans leur application.

*
**

Parmi les procédés généraux de recherche et de dosage de l'arsenic, nous avons, pour l'essai particulier des médicaments, retenu spécialement deux méthodes :

1° Le réactif hypophosphoreux peut être dans de nombreux cas d'une grande utilité car il permet un essai simple et rapide.

2° Mais nous considérons que la tolérance d'impureté arsenicale dans un médicament doit être officiellement définie d'une manière absolue, comme cela a été admis dans plusieurs pays étrangers. La connaissance d'une telle impureté doit pouvoir être obtenue facilement par une méthode présentant un caractère de grande sensibilité et dont les résultats distinctement exprimés soient indiscutables.

Au cours de notre étude des procédés préconisés par les diverses pharmacopées, nous avons été amené à modifier tout particulièrement dans ce sens ceux qui sont basés sur l'emploi du papier au chlorure mercurique :

— Par l'oxydation de la solution examinée facile à réaliser au moyen du permanganate de potassium, nous avons éliminé sûrement toute cause d'erreur due à un dégagement d'hydrogènes sulfuré ou phosphoré ; et assuré en même temps un dégagement toujours identique de l'hydrogène arsénié, pouvant fournir dans tous les cas des résultats exactement comparables.

— Par un traitement simple à l'iodure de potassium qui développe et fixe les colorations produites sur le papier, nous avons trouvé un moyen d'obtenir et de conserver d'une manière permanente une expression formelle de l'arsenic ainsi décelé.

— Par l'adoption d'un dispositif convenable, nous avons réussi à mettre au point, sur ces principes, une méthode qui nous a donné toute satisfaction pour la détermination qualitative et quantitative de l'arsenic dans les médicaments.

Cette méthode peut, à notre avis, remplacer utilement, pour des recherches de cette nature, l'emploi de l'appareil de Marsh. La réaction est rendue absolument spécifique de l'arsenic. Elle est applicable à tous les cas. Par sa simplicité, sa sensibilité extrême et son exactitude, elle nous semble devoir convenir particulièrement au pharmacien ou au laboratoire d'essai des produits industriels.

*
**

Dans l'application à l'étude de divers médicaments, plusieurs essais actuellement prescrits nous ont paru pouvoir être avantageusement modifiés ou remplacés par d'autres plus simples ou plus précis. C'est ainsi que nous avons décrit pour l'essai des composés d'antimoine, de fer et de bismuth une technique particulière d'isolement de l'arsenic par entraînement à l'état d'arséniate ammoniaco-magnésien, qui permet d'effectuer ensuite facilement un dosage très exact de l'arsenic contenu dans ces produits.

*
**

Nous réunissons ici l'indication des quantités d'arsenic que nous avons trouvées dans divers échantillons de médicaments chimiques à l'aide de notre méthode :

Milligrammes d'arsenic par kilog :

Acide sulfurique pur	_____ ¹	0,0800	0,3200
Acide sulfurique ordinaire	30,0000		
Acide chlorhydrique pur	0,4000	1,6000	0,8000
Acide chlorhydrique ordinaire	60,0000		
Acide azotique pur	0,1000	_____ ²	
Ammoniaque pure	0,0250	0,1000	_____ ³
Potasse à l'alcool	_____ ²	0,2000	
Soude (lessive de) ordinaire.....	20,0000		

1. 12 grs ont donné avec 8 grs de zinc une réaction correspondant à moins de 0 mg. 0001
La réaction a été négative pour une prise d'essai de 1 gramme.

Milligrammes d'arsenic par gramme :

Sulfate de magnésie	0,0010	0,0005	0,0005	
Sulfate de soude	0,0002	0,0003	0,0003	0,0015
Sulfate de potasse	0,0001			
Chlorure de sodium	0,0001	0,0001	0,0002	
Acide borique	0,0005	0,0020	0,0150	0,0150
Borate de soude	0,0040	0,0060	0,0090	0,0150
Acide phosphorique	0,0000	0,0001		
Phosphate de soude	0,0020	0,0020		
Phosphate neutre de calcium	0,0080	0,0150	0,2000	
Phosphate mono-acide de calcium	0,0080	0,0120		
Phosphate di-acide de calcium	0,0060			
Glycérophosphate de chaux..	0,0005			
Hypophosphite de soude	0,0005			
Carbonate de soude	0,0005	0,0005		
Bicarbonate de soude	0,0005	0,0005		
Carbonate de potasse.....	0,0000			
Eau oxygénée	0,0001	0,0060	0,0070	0,0250
Antimoine	0,8000	3,5000		
Antimoniate de potasse	0,7500	0,0005		
Trisulfure d'antimoine	0,0500	3,0000		
Pentasulfure d'antimoine ...	0,0700			
Kermès Cluzel	0,0100	0,0200		
Kermès vétérinaire	3,0000			
Emétique	0,0050	0,0040		
Fer (limaille de)	0,3800	0,2500		
Pointe de Paris	0,3000			
Fer réduit	0,3500	0,0400		
Sulfate ferreux	0,0030	0,0001	0,0650	
Safran de Mars apéritif	0,1200			
Azotate basique de bismuth..	0,0060	0,0100	0,0380	
Azotate neutre de bismuth...	0,0040	0,0080		
Oxyde de bismuth hydraté ..	0,0020	0,0030		
Sous-gallate de bismuth	0,0070			
Salicylate de bismuth	0,0040			
Acide acétique	0,0000	0,0000		
Acide citrique	0,0000	0,0000		
Acide tartrique	0,0001	0,0002		
Tartrate de potasse	0,0000			
Glycérine pure	0,0025	0,0120	0,0080	
Glycérine industrielle	0,0250			

Vu, bon à imprimer :
Le Président de la Thèse,
 LEBEAU.

Vu :
Le Doyen de la Faculté,
 H. GAUTIER.

Vu et permis d'imprimer :
Le Recteur de l'Académie de Paris,
 P. APPELL.

BIBLIOGRAPHIE

1. ALLEN. — Recherche de l'arsenic dans la bière. *The Analyst* 1901-26-10.
2. ANDOUARD. — Sur la méthode de Reinsch. *Journal de Chimie médicale* 1843-389.
- 2 bis ANDRÉ. — *Traité de chimie minérale de Moissan*. Article « Mercure ».
3. BARNES. — Recherche de l'arsenic dans les papiers et les tissus. *U. P.* 1881 p. 220 et 450.
4. BARTHE. — Considérations sur la séparation au moyen de la méthode classique, de l'arsenic et de l'antimoine mélangés en faibles proportions. *J. P. C.* 1902-15-104.
5. BARTHE. — Sur la présence d'arsenic dans la glycérine officinale. *J. P. C.* 1902-16-52.
6. BARTHE. — Sur l'élimination de l'arsenic organique. *Bull. Soc. Ph. Bordeaux* 1912 p. 342.
- 6 bis. BARTHE. — Sur la caractérisation et le dosage de l'arsenic dans les molécules organiques et inorganiques. *Bull. Soc. Ph. Bordeaux* 1914 p. 340.
7. BARTHE. — *Toxicologie chimique*. Paris 1918.
8. BERNTROP. — Recherche de petites quantités d'arsenic dans les boissons alimentaires. *Chem. News* 85 p. 122. *J. P. C.* 1902-15-553.
9. BERTRAND G. — Sur la recherche et sur l'existence de l'arsenic dans l'organisme. *Bull. Soc. Chim.* 1902-27-852.
10. BERTRAND G. — Nouvelles recherches sur l'arsenic de l'organisme. *Ann. Inst. Pasteur* 1903-17-1.
11. BERTRAND G. — Sur la recherche et sur la preuve de l'existence de l'arsenic chez les animaux. *Ann. Ch. Ph.* 1903-29-270.
12. BERTRAND G. — Emploi de la bombe calorimétrique pour démontrer la présence d'arsenic dans l'organisme. *C. R.* 1903-137-266.
13. BETTENDORF. — Un réactif de l'arsenic et préparation d'acide chlorhydrique exempt d'arsenic. *Z. f. Chem.* 1869-492.
15. BIRD. — Arsenic dans le phosphate de soude. *The Chemist and Druggist* 1900 p. 1073.
16. BIRD. — Recherche de l'arsenic. *Pharm. Journ.* 1904 p. 424.
17. BLOXAM. — Essai électrolytique pour l'arsenic; sa présence dans quelques réactifs. *Pharm. Journ.* 1860 p. 528.
18. BONJEAN. — Arsenic dans les phosphates de soude pharmaceutiques. *Bull. Soc. Pharm.* 1903-8-73.
19. BORDAS. — Bières arsenicales en Angleterre. *Ann. hyg. publ. et méd. lég.* 1901-46-97.
20. BORDAS. — Recherche de l'arsenic dans quelques produits alimentaires. *C. R.*, 1904, p. 234.
21. BOUGAULT. — De l'arsenic dans la glycérine. *J. P. C.*, 1902, p. 527.
22. BOUGAULT. — Recherche et dosage de divers dérivés de l'arsenic. *J. P. C.*, 1903-17-97. — 1907-26-193.
23. BOUGAULT. — Modification au réactif hypophosphoreux chlorhydrique. *J. P. C.*, 1907-26-13.
24. BRASSEUR. — Dosage rapide de l'arsenic dans les acides chlorhydrique et sulfurique du commerce. *Bull. Soc. Ch. Nord de la France* 1904-2.
25. BRESSANIN. — Méthode de recherche, de séparation et de détermination de l'arsenic et de l'antimoine. *Gazetta chimica italiano anno XLII*, partie 1. *Annales de Chimie analytique* 1912, p. 81 et 121 et 1913 p. 465.

27. BRETEAU. — Arsenic dans des vins traités par des solutions arsenicales. *Bull. Sc. Ph.* 1908-214. *Ann. falsif.* 1909 p. 47.
28. BRETEAU. — Technique pour la recherche dans les eaux de divers poisons minéraux et alcaloïdiques. *J. P. C.*, 1915, 12-68.
29. BRUNO. — Présence d'arsenic dans certains moirs décolorants pour vins. *Ann. falsif.*, 1904, p. 404.
30. CALDWELL. — Recherche d'arsenic dans les préparations de bismuth. *Amer. Journ. Pharm.*, 1907-79-201.
31. CAMET. — Recherche de l'arsenic dans quelques médicaments. *Synthèse, Montpellier*, 1884.
32. CAMPBELL-BROWN. — Arsenic dans l'acide sulfurique. *Pharm. Jour.* 1901, p. 178.
33. CARLES. — Dosage d'arsenic dans les pyrites. *J. P. C.*, 1897-5-537.
34. CARLES. — Recherche de l'arsenic dans le sulfate de soude officinal. *J. P. C.*, 1916, 13-219.
35. CARLSON. — Sur un carbonate de potassium arsenical. *C. E. Pharm. Centralhalle*, 23-617.
36. CARNOT. — Séparation de l'arsenic, de l'antimoine et de l'étain. *Bull. Soc. Chim.*, 1887-47-55.
37. CARNOT. — Sur le dosage de faibles quantités d'arsenic. *C. R.*, 1895-121-20.
38. CHAPMANN ET LAW. — Présence de fer dans le zinc. *Analyst*, 1905, 31-3.
39. CHEVALLIER. — Observations sur l'appareil de Marsh et son emploi. *J. Ch. Médic.*, 1839.
- 39 bis. — CHEVALLIER. — *Manuel pratique de l'appareil de Marsh*, 1843.
40. CHEVALLIER. — Sur la présence d'arsenic dans divers produits. *Ann. hyg. publ. et méd. lég.*, 1863-19-183.
41. CLARK. — Amélioration au procédé de Reinsch. *Journ. of the Chem. Soc. of London*, 1893-63-886.
42. CONGIT. — Vins empoisonnés d'Hyères. *Ann. hyg. publ. et méd. lég.*, 1888-20-348.
43. COVELLI. — Réactif sensible de l'arsenic. *Bollettino chimico farmaceutico*, 1908, p. 635.
44. COWLEY ET CATTORD. — Recherche de l'arsenic. *Pharm. Journ.* 1904, p. 897.
45. CURTMAN. — Sur la recherche qualitative de l'arsenic en pharmacie. *Journ. of the Americ. Chem. Society*, sept. 1894.
46. DAVY. — Présence d'arsenic dans quelques engrais artificiels. *Pharm. Journ.*, 1860-1-187.
47. DENIGÈS. — Eléments métalloïdes, p. 185-192.
49. DENIGÈS. — Caractérisation de l'arsenic par le molybdate d'ammoniaque. *J. P. C.*, 1891, p. 25. *C. R.*, 1890-111-824.
50. DENIGÈS. — Nouveau mode de destruction intégrale des matières organiques. *Bull. Soc. Chim.*, Paris 1901-25-945.
51. DENIGÈS. — Emploi de la solution chlorhydrique d'acide hypophosphoreux pour la détermination de l'arsenic en toxicologie. *C. R. Soc. Biol.*, 1905-783.
52. DENIGÈS. — Recherche microchimique des arsénates en présence de grandes quantités de chlorures. *Bull. Soc. Ph.*, Bordeaux, nov. 1913.
53. DENIGÈS. — Réaction de coloration extrêmement sensible des phosphates et des arsénates. *C. R.*, 1920-171-802.
54. DOWZARD. — Recherche de l'arsenic dans le glucose. *The Chemist and Druggist* 1900-57-921.
55. DOWZARD. — Une modification de la méthode de Gutzeit. *Journ. of the Chem. Soc. of London*, 1901-79-715.
56. DUCHER. — Emploi nouveau des sulfures alcalins dans la purification des acides sulfurique et chlorhydrique arsenicaux. *Thèse de pharmacie*, Lyon, juillet 1889.
57. DUCRU. — Sur la détermination de l'arsenic dans l'antimoine et dans les métaux. *C. R.*, 1898-127-227.
58. DUNSTAN ET ROBINSON. — Essais officiels pour la recherche de l'arsenic. *Pharm. Journ.*, 1904, p. 381-405-426-448.

59. DUPASQUIER. — Mémoire sur l'emploi du fer dans l'appareil de Marsh. *C. R.*, 1842-14-511.
60. ENGEL. — Sur la purification de l'acide chlorhydrique. *J. P. C.*, 1873-2-10.
61. ENGEL. — Sur l'arsenic allotropique. *C. R.*, 1883-96, p. 497 et 1314.
62. ENGEL. — Sur l'arsenic allotropique. Réponse à M. Geuther. *Bull. Soc. Chim.*, Paris, 1888-50-194.
63. ENGEL ET BERNARD. — Sur un procédé rapide de dosage de l'arsenic. *C. R.*, 1896-122-390. *J. P. C.*, 1896, p. 413.
64. FAVREL. — Recherche de l'arsenic dans les médicaments du groupe cacodylique. *Bull. Soc. Chim.*, Nord 1913, p. 69.
65. FAVREL. — Réactif de Bressanin, *Rép. Ph.*, 1913, 202.
66. FISCHER. — Séparation et dosage de l'arsenic. *Deutsch Chem. Gesell.*, 1878, p. 13. *Bull. Soc. Chim.*, 1881, p. 36.
67. FLEURY. — Au sujet de l'arsenic dans les sulfates purgatifs. *J. P. C.*, 1916, 385.
68. FLUCKIGER. — Action de l'hydrogène arsénié sur l'azotate d'argent. *Arch. Pharm.*, 3-27-1.
69. FOLGHERA. — Recherche de l'arsenic dans les médicaments par l'hypophosphite de soude. *Thèse, Lyon*, 1909.
70. FONZES-DIACON. — *Précis de toxicologie*, Paris 1919.
70. bis. FONZES-DIACON ET FABRE. — Sur la présence d'arsenic dans l'émétique officinal. *J. P. C.* 1914-9-163.
71. FORMENTI. — Vin contenant de l'arsenic. *Bollettino chimico farmaceutico*, 1906 p. 217.
72. FRANÇOIS ET LASAUSSE. — Essai des granules d'acide arsénieux et des granules d'arséniaté de soude. *Ann. falsif* 1915, p. 172.
73. FRÉSÉNIUS. — Arsenic dans le phosphate tricalcique. *Chem. zeit.*, 1888, p. 1262.
74. FRÉSÉNIUS. — *Analyse chimique qualitative. Traduction française* 1905.
75. GALIMARD ET VERDIER. — Sur la présence d'arsenic dans les glycérides dites pures *J. P. C.* 1906-23-183.
76. GATEHOUSE. — Sur la recherche de l'arsenic. *Chem. news* 1873-27-139.
77. GARNIER. — Présence d'arsenic dans le chlorure de chaux du commerce et le chlorate de potassium. *J. P. C.* 1885.
78. GARNIER. — Séparation de l'arsenic et de l'antimoine. *J. P. C.* 1893-28-97.
79. GAUTIER A. — Sur la recherche et le dosage de l'arsenic. *Bull. Soc. chim.* 1875-24-250. *Ann. Ch. et Phys.* 1876-5-8.
80. GAUTIER A. — Sur une nouvelle méthode de recherche et de dosage des traces les plus faibles d'arsenic. *C. R.* 1903-137-158.
81. GAUTIER A. — Arsenic dans les eaux de mer, le sel marin, les eaux minérales. Son dosage dans quelques réactifs usuels. *C. R.* 1903, p. 137 et 232.
82. GAUTIER A. — Origines alimentaires de l'arsenic normal chez l'homme. *C. R.* 1904.
83. GAUTIER A. ET CLAUSMANN. — Destruction des tissus par la chaux. *J. P. C.* 1917-16-182.
84. GEMMEL. — Recherche de petites quantités d'arsenic dans la bière, les aliments, les médicaments, par la méthode de Reinsch. *Pharm. Journ.* 1901-1-280.
85. GLÉNARD. — Procédé pour rechercher et doser l'arsenic dans le sous-nitrate de bismuth. *J. P. C.* 1865-1-217.
86. GOSIO. — Méthode biochimique de recherche de l'arsenic. *Archives italiennes de biologie* 1892-18, p. 252 et 298. *Revista Igiene et Sanita pubblica* 1900, p. 661 et 693. *Revue d'hygiène*, 1901-23-14.
87. GRIMBERT. — Sur la présence d'arsenic dans une eau oxygénée. — *J. P. C.* 1905-21-385.
88. GRIMBERT. — Présence d'arsenic dans le sulfate de magnésie du commerce. *J. P. C.* 1916, p. 297.
- 88 bis. GUTZEIT. — Action de l'hydrogène arsénié sur un papier au nitrate d'argent. *Pharm. zeit. Bunzlau*, 1879, p. 263.

89. GUYOT P. — Arsenic dans des vins. *J. P. C.* 1885, p. 92 et 394.
90. GUYOT. R. — De quelques causes d'erreur dans la recherche de l'arsenic au moyen du réactif de Bougault. *Bull. soc. Pharm. Bordeaux.* 1913-53-327. *Ann. falsif.* 1914-216.
91. HÉBERT ET HEIM. — Détermination pratique de traces d'hydrogène arsénisé dans l'atmosphère. *Bull. soc. chim.* 1907-1-573.
92. HÉBERT. — Notes complémentaires. *C. E. S. H. I.*, mars 1907.
93. HEFTI. — Méthode au papier. *Inaug. Dissert. Zurich*, 1907.
94. HEHNER. — Zinc exempt d'arsenic. *Pharm. Journ.* 1901-2-86.
95. HILL ET UMNEY. — Sur l'arsenic dangereux dans les médicaments. *Pharm. Journ.* 1904, p. 500.
96. HJELT. — Arsenic dans l'acide sulfurique et les sels de soude. *Dingler's polyt. Journ.* 226-174. *Bull. soc. ch.* 1878-30-140.
97. HOFMANN. — Séparation de l'arsenic et de l'antimoine. *Annalen der chem. u. Ph.* 1860-115-286.
98. HOWARD. — Recherche de l'arsenic. *Pharm. Journ.* 1904, p. 417.
99. JADIN ET ASTRUC. — Arsenic dans les végétaux, Appareil de Marsh modifié. *J. P. C.* 1912, p. 233. *Ann. falsif.* 1913, p. 306.
100. JANOWSKI. — Décomposition de l'hydrogène arsénisé par l'acide chlorhydrique. *Ber. Chem. Gesell.* 1873-6-216.
101. JOHNSON. Réactif simple de l'arsenic. *J. P. C.* 1887-16-535.
102. DE JONG. — Sur le chlorure stanneux. *Zeit. f. anal. ch.* 1902, p. 598.
104. KASARNOWSKI. — Appareil pour le dosage de l'arsenic. *Chem. zeit.* 1910, p. 229.
105. KESSLER. — Action du chlorure stanneux. *Poggend. Annal.* 1861-113-150.
106. KIRKBY. — Appareil pour la recherche de l'arsenic par la méthode de Gutzeit. *Pharm. Journ.* 1901-12-80.
107. KIRKBY. — Recherche de l'arsenic. *Pharm. Journ.* 1904-19-417.
108. KLING. — Les glucoses arsenicaux. *Ann. falsif.* 1917, p. 291 et 438.
109. KLING. — Recherche et dosage de l'arsenic. *Chimie et Industrie*, août 1920.
110. KÖLSCH. — Dosage de l'arsenic dans l'acide sulfurique. *Ann. Ch. anal* 1914, p. 226.
111. KOHN-ABREST. — Emploi de l'aluminium activé pour la recherche de l'arsenic. *Ann. falsif.* 1912, p. 384.
112. KOHN-ABREST. — Recherche de l'arsenic dans les eaux de boisson. *Ann. falsif.* 1915, p. 207.
113. KOHN-ABREST. — Arsenic dans les produits alimentaires. *Ann. chimie, anal.* 1917, p. 130 note.
114. KOHN-ABREST. — Destruction des matières organiques par la magnésie et l'acide nitrique. *Bull. soc. chim.* nov. 1917.
115. KOHN-ABREST. — Présence accidentelle d'arsenic dans les produits chimiques usuels et dans quelques aliments en 1916. *Ann. falsif.* 1917, p. 85, 107 et 128.
116. KOHN-ABREST ET BOULIGAUD. — Id. en 1917. *Ann. falsif.* 1918, p. 80.
117. KOHN-ABREST. — Les poisons dans les aliments. *Science et Vie*, janvier 1921.
118. KÖPKE. — Présence d'arsenic dans la gélatine alimentaire. *Apt. ztg.* 1912-27-72.
- 118 bis. LAMBERT. — Modification de la méthode de Marsh. *Bull. soc. Pharm. Bordeaux*, 1921-1-25.
119. LAMQUET. — Nouveau procédé de purification de l'acide chlorydrique. *Bull. soc. chim. Belgique*, 1920-29-309.
120. LANGMUIR. — Détermination de l'arsenic dans la glycérine. *Journ. of the Amer chem. soc.* 1899-21-133.
121. LEBEAU P. — *Traité de chimie minérale de Moissan*. Article : Arsenic.
122. LECLÈRE. — Réduction des arsénites par l'hydrogène naissant en milieu alcalin. *Rep. pharm.* 1912, p. 37.
123. LENZ. — Recherche d'arsenic dans le fer métallique. *Zeit f. anal. chimie*, 1893-32-125.
- 123 bis. LHOÏTE. — Purification du zinc. *C. R.* 1884, p. 1491.

124. LOBELLO. — Sensibilité du réactif de Bettendorf. *Bollettino chimico farmaceutico*. 1905, p. 445.
125. LÖKEMANN. — Papier au sublimé. *Z. f. angew. chem.* 1905, p. 429 et 491.
126. LUCAS. — Les limites d'impureté arsenicale, *Pharm. Journ.* 1904, p. 448.
127. MADERNA. — Précipitation de l'arsenic par le molybdate d'ammonium. *Atti R. Accad. dei Lincei* 1910, p. 15. *Ann. ch. Anal.* 1911, p. 431.
128. MAYENÇON ET BERGERET. — Recherche quantitative de l'arsenic dans les substances organiques et inorganiques. *C. R.* 1874-79-118.
129. MANN. — Note sur la nouvelle méthode officielle de recherche de l'arsenic. *Pharm. Journ.* 1904-19-806.
131. MEILLÈRE. — Recherche et dosage de l'arsenic par l'appareil de Marsh. *J. P. C.* 1913, p. 425.
132. MEILLÈRE. — Recherche de l'arsenic dans les phanères. *J. P. C.* 1916-2-6.
133. MEILLÈRE. — De la recherche de l'arsenic. *Soc. Ph. Paris.* 6 juin 1917.
134. *Memento du Chimiste*. Art. Bière.
135. MEYER. — Séparation de l'arsenic et de l'antimoine. *Ann. der Ch. u. Ph.* 56-236.
136. MOISSAN. — Sur le fer réduit par l'hydrogène. *C. R.* 1879-89-176.
- 136 bis. — MOREAU. — Précipitation des phosphates et des arsénates par le molybdate d'ammoniaque *J. P. C.* 1892-26-162.
137. MORLAND. — Note sur l'arsenic dans le nitrate de bismuth. *Pharm. Journ.* 1860, p. 356.
138. MUTTELET. — Dosage de l'arsenic dans les bières et les glucoses. *Ann. falsif.* 1916, p. 326.
139. NAYLOR ET CHAPPEL. — Examen des médicaments pour l'arsenic. *Pharm. Journ.* 1905-1-33.
140. NEDERT TIJSCHR-VOOR-GENEESK, 1911. — Empoisonnement par de très faibles doses d'arsenic.
141. OGIER. — *Chimie toxicologique*.
- 141 bis. OLIVIER. — Analyse des zincs commerciaux. *Ann. ch. anal.* 1920, p. 228.
142. ORFILA. — Sur la présence d'arsenic dans les réactifs. *Journal de chimie médicale* 1839, p. 453.
143. ORFILA. — Arsenic dans les sels de fer. *Journal de ch. médicale.* 1840, p. 645.
144. OTTO. — Action de l'hydrogène arsénié sur l'azotate d'argent. *Arch. Ph.* 21, p. 583.
145. PARSONS ET STEWART. — Rétention d'arsenic par le fer dans la méthode de Marsh. *J. Amer. Chem. soc.* 1902-24-1005.
146. PARTHEIL ET AMORT. — Action de l'hydrogène arsénié sur le bichlorure de mercure. *Ar der Pharm.* 1899-237-121.
- 146 bis. PATROUILLARD. — Recherche des arsénates dans les sels alcalins *B. S. P. de l'Eure* 1875-1-32.
147. PAUL ET COWNLEY. — Recherche et identification de l'arsenic. *Pharm. Journ.* 1901-1-137.
148. PHARMACOPÉE FRANÇAISE 1908.
149. — BRITANNIQUE 1914.
150. — AMÉRICAINE 1916.
151. — ALLEMANDE 1910.
152. — HELVÉTIQUE 1907.
153. — BELGE 1906.
154. — ITALIENNE 1909.
155. — ESPAGNOLE 1915.
156. PINCHBECK. — Arsenic dans l'acide sulfurique. *Pharm. Journ.* 1900-2-216.
157. REICHARDT. — Action de l'hydrogène arsénié sur l'azotate d'argent. *Arch. der Pharm.* 1880. *J. P. C.* 1881-3-247.
158. REINSCH. — Action du cuivre métallique sur quelques solutions métalliques. *Journ. f. prakt. chem.* 1841-24-244.
159. REINSCH (procédé de). — Bières arsenicales en Angleterre. *J. P. C.* 1901-13-341.

160. RICHET (*Dictionnaire de physiologie de*). — Causes d'empoisonnement accidentel par l'arsenic. t. I. p. 678.
161. RITTER. — Anneau mixte d'antimoine et d'arsenic. *Chimie pratique*, Paris, 1874, p. 185.
162. ROSENHEIM. — Action de l'hydrogène sélénié sur le papier au chlorure mercurique. *Chem. news* 1901-83-277.
163. SANGER. — Papier au sublimé. *Amer. chem. Journ.* 1891-13-431. *Z. f. an. chem.* 1899-38, p. 137 et 377.
164. SANGER ET BLACK. — Dosage de l'arsenic par la méthode de Güzeit. *Journ. of the soc. of chem. ind.* 26, p. 1115. *Moniteur scientifique* 1909, p. 112.
165. SAVILLE-PECK. — Recherche de l'arsenic dans le fer réduit. *Pharm. Journ.* 1904, p. 443.
166. SÉRULLAS. — Existence de l'arsenic dans plusieurs antimoine du commerce. — *J. P. C.* 1820-6-588.
167. SÉRULLAS. — Arsenic dans les préparations d'antimoine. *J. P. C.*, 1821-7-431.
168. SCHLAGDENHAUFFEN. — Sur la présence d'arsenic dans les composés oxydés du phosphore. *Un. Ph.*, 1894-35-465.
169. SOUBEIRAN. — Etude de l'« hydrogène arsénique ». *Ann. Ch. Ph.*, 1830-43-407.
170. STADDON. — Nouvelle méthode pour la recherche de traces d'arsenic et d'antimoine. — *Chem. news*, 1912, p. 199. *Ann. falsif.*, 1913, p. 679.
171. STRYZOWSKI. — Destruction des matières organiques en présence de magnésie. *Pharm. Post.*, 1906, n° 43. *J. P. C.*, 1907-25-504.
172. TAUREL. — Recherche de l'arsenic dans les glycérines par la méthode de Güzeit. *Monit. Scientif.*, 1904, p. 577.
173. THIELE. — L'acide hypophosphoreux réactif de l'arsenic. Sur l'emploi de l'appareil de Marsh pour la détermination de l'arsenic en présence d'antimoine. *Liebig's Annal.* 1891, p. 55.
174. THORNE ET JEFFERS. — Purification de l'acide chlorhydrique. *Proced. Chem. Soc.*, 1902, p. 118.
175. THORNE ET JEFFERS. — Purification du zinc et de l'acide chlorhydrique. *Analyst.*, 1906-31-101. *J. P. C.*, 1906-24-179.
176. THORPE. — Méthode électrolytique. *Chem. Soc.*, 1903-87, p. 975.
177. THORPE (méthode de). — *Annales des falsifications*, 1918, p. 84.
178. TREADWELL. — *Analyse quantitative*, 1912.
179. VALEUR. — Chimie et toxicologie de l'arsenic et de ses composés. *Thèse d'agrégation*, 1904.
180. VALLÉRY. — Dosage de l'arsenic dans l'étain et les étamages. *C. R.* 26-1400.
181. VOGEL. — Existence de l'arsenic dans l'antimoine. *J. P. C.*, 1822-8-154.
182. VUAFLART. — Recherche de l'arsenic dans les boissons. *Ann. falsif.*, 1915, p. 414.
183. VUAFLART. — Arsenic dans la bière, le glucose et les sulfites. *Ann. falsif.*, 1916, p. 272.
184. VUAFLART. — Recherche de l'arsenic au moyen du papier au sublimé. *Ann. falsif.*, 1916, p. 446.
185. WANKLYN. — Action de l'hydrogène arsénisé sur l'azotate d'argent. *Chem. News*, 1902-85-181.
186. WINKLER. — Recherche de l'arsenic au moyen du réactif de Bettendorf. *Zeit. f. angew. Chem.*, 1913-14-3.
187. WOHLER. — Préparation d'antimoine exempt d'arsenic. *J. P. C.*, 1833-19-358.
188. WÜRTZ (*Dictionnaire de*). — Articles Arsenic et Glycérine.
189. *Zeitschrift für analyt. Chem.*, 1919, p. 477.

